Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Veränderungen endokrinologischer und gerinnungsphysiologischer Parameter in Beziehung zum klinischen Schweregrad und zum postpartalen Zustand bei EPH-Gestose

Inaugrural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Heinz Glomm
aus Berlin

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548922_0020

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Veränderungen endokrinologischer und gerinnungsphysiologischer Parameter in Beziehung zum klinischen Schweregrad und zum postpartalen Zustand bei EPH-Gestose

Inaugrural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Heinz Glomm
aus Berlin

1981

Dekan: Prof. Dr. G. Rassner
1. Berichterstatter: Prof. Dr. S. Kunz
(Prof. Dr. H. A. Hirsch)
2. Berichterstatter: Prof. Dr. S. Heller

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Das Krankheitsbild der EPH-Gestose	3
3. Veränderungen endokrinologischer und gerinnungsphysiologischer Parameter bei EPH-Gestose	5
3.1. Veränderungen der plazentaren Hormonproduktion bei EPH-Gestose	5
3.1.1. Humanes plazentares Lactogen	6
3.1.2. Humanes Chorion-Gonadotropin	7
3.1.3. Östriol	9
3.2. Veränderungen im System der Blutgerinnung und Fibrinolyse bei ungestörter Gravidität und bei EPH-Gestose	11
4. Methoden	14
4.1. Material	14
4.2. Endokrinologische Parameter	17
4.2.1. Humanes plazentares Laktogen	17
4.2.2. Humanes Chorion-Gonadotropin	19
4.2.3. Östriol	22
4.3. Gerinnungsphysiologische Parameter	24
4.3.1. Thrombozytenzahl	24
4.3.2. Antithrombin III, α_2-Makroglobulin, α_1-Antitrypsin und Plasminogen	25
4.3.3. Fibrinogen-Fibrinspaltprodukte D u. E	27

Seite

5. Ergebnisse 28

5.1. Vergleich ungestörte Gravidität und EPH-Gestose 28

5.1.1. Endokrinologische Parameter 28

5.1.1.1. Humanes plazentares Laktogen 28

5.1.1.2. Humanes Chorion-Gonadotropin 31

5.1.1.3. Östriol 33

5.1.2. Gerinnungsphysiologische Parameter 35

5.1.2.1. Thrombozytenzahl 36

5.1.2.2. α_1-Antitrypsin 37

5.1.2.3. α_2-Makroglobulin 40

5.1.2.4. Antithrombin III 41

5.1.2.5. Plasminogen 43

5.1.2.6. Fibrinogen-Fibrinspaltprodukte D u. E 44

5.1.3. Postpartale Parameter 47

5.2. Korrelationen 49

6. Diskussion 62

7. Zusammenfassung 73

8. Literaturverzeichnis 75

Lebenslauf

1. Einleitung

Über Veränderungen endokrinologischer wie auch gerinnungsphysiologischer Parameter unter dem klinischen Bild einer EPH-Gestose liegen bereits eine größere Anzahl von Untersuchungen vor, diese berücksichtigen jedoch größtenteils nur ungenügend den klinischen Schweregrad der EPH-Gestose und betreffen zumeist nur einzelne bzw. wenige funktionell enger zusammengehörige Parameter.
In der folgenden Arbeit werden an einer Stichprobe von Gestosepatientinnen gleichzeitig 3 endokrinologische, 6 gerinnungsphysiologische sowie 3 postpartale Parameter erfaßt, es wird also ein breites Spektrum relevanter Parameter untersucht.

Erstes Ziel der Untersuchung ist es festzustellen, welche Veränderungen der einzelnen Parameter sich bei verschiedenen Schweregraden der EPH-Gestose im Vergleich mit einer Kontrollgruppe gesunder Schwangerer überhaupt vollziehen.

Zweitens wird die Relevanz der endokrinologischen und gerinnungsphysiologischen Veränderungen als diagnostischer und prognostischer Kriterien über ihre Korrelation mit dem klinischen Schweregrad der EPH-Gestose bzw. dem postpartalen Zustand des Feten zu erfassen versucht.

Drittens wird untersucht, ob und in welchem Ausmaß sich eine Parallelität der Veränderungen im hormonellen bzw. gerinnungsphysiologischen Bereich, erfaßt über die Korrelierung einzelner Parameter, feststellen läßt.

Als relevante Parameter wurden auf Grund der später referierten morphologischen Veränderungen bei EPH-Gestose das von der feto-plazentaren Einheit gebildete Östriol, die Plazentahormone HPL und HCG, die Thrombozytenzahl, als Indikatoren des fibrinolytischen Potentials Plasminogen und Fibrinspaltprodukte, als Parameter des Blutgerinnung und Fibrinolyse inhibierenden Potentials Antithrombin III, α_2-Makroglobulin und α_1-Antitrypsin bestimmt. Als postpartale Parameter wurden Geburtsgewicht, Apgar-Wert und Plazentagewicht herangezogen.

Diese Faktoren wurden an 60 Gestose-Patientinnen erfaßt, wobei die 24.-42. Schwangerschaftswoche repräsentiert war und die Patientinnen nach einem modifizierten Gestose-Bewertungssystem nach Goecke u. Schwabe (1965) und Rippmann (1970) in leichte, mittelschwere und schwere Fälle eingeteilt wurden. Als Kontrollgruppe dienten 70 Gravide mit ungestörtem Schwangerschaftsverlauf aus der 24.-42. Schwangerschaftswoche.

Für die Anregung und Förderung dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. S. Kunz, Herrn Prof. Dr. S. Heller und Herrn Priv. Doz. Dr. H. Weber Dank sagen, für Mithilfe bei der Durchführung der umfangreichen Laboruntersuchungen Frl. J. Leipold und Herrn W. Eberle.

Ein Teil der Ergebnisse dieser Untersuchung wurde bereits 1975 veröffentlicht: S. Heller, H. Weber, S. Kunz, H. Glomm: Das Verhalten von HPL, HCG, Oestriol und Parametern der Blutgerinnung und Fibrinolyse bei der EPH-Gestose, Archiv f. Gynäkologie, Bd. 219, S. 426.

2. Das Krankheitsbild der EPH-Gestose

"EPH-Gestose" ist eine allein an der klinischen Symptomatik orientierte Bezeichnung für ein früher sehr vielfältig benanntes Krankheitsbild der 2. Schwangerschaftshälfte, dessen Symptome Ödeme (E), Proteinurie (P) und Hypertonie (H) sich teils monosymptomatisch, teils polysymptomatisch manifestieren, das bei Hinzutreten zerebraler Symptome wie Kopfschmerz und Augenflimmern, ferner Nausea und Erbrechen als Präeklampsie bezeichnet wird und in schwerster Ausprägung als Eklampsie zu zerebralen Anfällen und Koma führt.

Ätiologie und Pathogenese der EPH-Gestose sind noch weitgehend ungeklärt, auch die Einheitlichkeit des Krankheitsbildes ist ungesichert. Üblich ist die Unterscheidung einer essentiellen Form und einer sekundären, der sog. Pfropfgestose, die sich auf dem Boden einer präexistenten Nieren- oder Gefäßerkrankung in der Schwangerschaft manifestiert.

Als ätiologische Faktoren der essentiellen Gestose werden zumindest folgende Möglichkeiten diskutiert (Kyank et al. 1976):

1. Hypoplastische Ausbildung des uterinen Blutstromgebietes bzw. Minderdurchblutung infolge vermehrter Wandspannung mit resultierendem erhöhten Gefäßinnendruck (Friedberg u. Hochuli 1967) bei Diskrepanz zwischen Volumenzunahme der Frucht und Wachstum der Uteruswand ("Spannungstoxikose" nach Kloos u. Vogel (1974) bei sehr jungen und alten Erstgebärenden, bei Mehrlingsschwangerschaften, Hydramnion und Blasenmole),

2. Abgabe vasopressorischer Substanzen ("Plazentin", Berger u. Cavanagh 1963, Göretzlehner u. Riethling 1968) durch die Plazenta bzw. pathologische Ansprechbarkeit der Arteriolen auf vasopressorische Substanzen (Tatum u. Mule 1962) mit der Folge von Arteriolenspasmus, Stase, Fibrinabscheidung, fibrinoiden Gefäßwandnekrosen und schließlich Gewebsnekrosen,

3. Freisetzung von Thrombokinase aus der Plazenta in den mütterlichen Kreislauf mit folgender disseminierter intravasaler Gerinnung (Page 1953, 1972),

4. Antigen- Antikörper-Reaktionen, die gegen in dem mütterlichen Kreislauf gelangte fetale Elemente (z.B. Trophoblastzellen) ablaufen und lokal im Plazentabereich zu Kapillarschäden, Fibrinablagerung und Nekrosen führen (Wilken 1964, Stoppeli 1972, Scott et al. 1976, Gille 1979).

Es wird heute als wahrscheinlich angesehen, daß das Zustandekommen der essentiellen EPH-Gestose auf multiplen ätiologischen Faktoren beruht (Kyank et al. 1976). Gesichert ist aber nach übereinstimmenden Befunden verschiedener Untersucher (Browne u. Veall 1953, Assali 1954, Janisch u. Leodolter 1973), daß es im Rahmen einer EPH-Gestose sowohl essentieller wie symptomatischer Genese zu einer erheblichen (mehr als 50%) Verminderung der utero-plazentaren Durchblutung kommt.

Als der Hypozirkulation korrespondierende morphologische Veränderungen im Bereich der Plazenta wurden von Ludwig (1970) an dezidualen Spiralarterien polsterförmige Intimaauftreibungen, Fibrinapposition

an der Innenfläche bei Oberflächenveränderungen der Intima, fibrinöse Insudation der Gefäßwand sowie Thrombozyten-Fibrin-Agglomerate als Gefäßverschlüsse aufgeführt.

Die damit verbundene Minderdurchblutung des intervillösen Raumes führt zunächst zu einer gesteigerten Proliferation des Trophoblasten mit Entstehung zahlreicher Kernknospen, später bei Prästase zu Erythrozyten- und Thrombozytenaggregationen im Intervillosum, bei weiter anhaltender Hypozirkulation und dadurch bedingtem O_2-Mangel über Epithelveränderungen und Verschmälerung des Chorionepithels zur vollständigen Nekrose des Trophoblasten.(Stark u. Kaufmann 1974, Kloos u. Vogel 1974, Fox 1978).

Infolge dieser degenerativen Vorgänge kommt es schließlich, wenn der Effekt einer kompensatorischen Hyperplasie erschöpft ist, zwangsläufig durch den Ausfall funktionstüchtigen Plazentagewebes auch zu einer Produktionsminderung der in der Plazenta gebildeten Hormone und durch die Reduzierung der Austauschfläche und die durch die Zottenfibrose bedingte Vergrößerung der Diffusionsstrecken zu einer Einschränkung des materno-fetalen und feto-maternalen Stoff- und Gasaustausches (Kubli 1968, Thomsen 1969, Vogel 1973).

3.1. Veränderungen der plazentaren Hormonproduktion bei EPH-Gestose

Einzelne von der Plazenta synthetisierte, im peripheren venösen mütterlichen Blut bestimmbare Hormone können als Indikatoren des Funktionszustandes der Plazenta dienen, demzufolge auch eine Plazentainsuffienz, wie

sie zumeist einer EPH-Gestose assoziiert ist, anzeigen.

3.1.1. Humanes plazentares Lactogen (HPL)

HPL wurde 1961 von Ito und Higashi aus der menschlichen Plazenta extrahiert, 1962 von Josimovich und MacLaren als ein hochmolekulares Polypeptid, das neben einer potenten mammotropen auch eine schwache somatrope Wirkung aufweist, beschrieben, 1964 demonstrierten Grumbach und Kaplan mittels Immunofluoreszenz den Synzytiotrophoblasten als Bildungsstätte des Hormons.

Mit der Entwicklung radioimmunologischer Verfahren (Samaan et al. 1966, Spellacy et al. 1967, Saxena et al. 1968, Keller et al. 1970) wurde HPL dank seiner hohen und dabei fast konstanten diurnalen Sekretionsrate, der sehr kurzen biologischen Halbwertzeit und der Unabhängigkeit von der renalen Elimination (renale Clearance sehr gering) zunehmend als präziser und praktikabler Indikator des plazentaren Funktionszustandes beschrieben. Für die zirkulatorische Halbwertzeit werden von verschiedenen Untersuchern Werte zwischen 10-25 min. angegeben. Als Tagesproduktionsmenge am Termin sind Werte zwischen 0,5-1 g berechnet worden, eine Produktionsrate, die über der jeden anderen Proteohormons liegt. Die Titer steigen im Verlauf der Gravidität kontinuierlich an und erreichen etwa ab der 38. Schwangerschaftswoche ein Plateau von 7 µg/ml.
Bei polysymptomatischen EPH-Gestosen fanden eine Reihe von Untersuchern (Keller et al. 1971, Spona u. Janisch 1971, Scholz et al. 1975, Kaltenbach et al. 1977)

signifikant erniedrigte HPL-Werte, bei als schwer beurteilten Gestosen z.T. unter das Niveau der doppelten Standardabweichung gesenkte HPL-Werte. Allerdings ist die Beurteilung des HPL als "watchdog of fetal distress" (England et al. 1974) nicht unbestritten: Ein differenzierter Literaturüberblick, wie ihn Kuss (1974) gibt, zeigt, daß neben sehr optimistischen Beurteilungen hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit des HPL auch auf Grund eines niedrigeren Niveaus der zwischen dem Befinden des Feten und HPL-Konzentrationen gefundenen Korrelationen Skepsis und Zurückhaltung steht (Letchworth u. Chard 1972, Siebert et al. 1974). In dieser Situation können Untersuchungen, die den mittels eines standardisierten Index festgestellten Schweregrad der EPH-Gestose und den Abfall der HPL-Werte in Beziehung setzen, von Nutzen sein.

3.1.2. Humanes Chorion-Gonadotropin (HCG)

Die Erforschung des HCG seit der Entdeckung einer bisher unbekannten gonadotropen Aktivität im Harn gravider Frauen durch Aschheim und Zondek (1927) hat ergeben, daß es sich um ein Glykoproteid bestehend aus 2 nicht identischen neuraminsäurereichen Glykoprotein-Ketten α und β handelt, das vom Trophoblasten und zwar wahrscheinlich vom Zytotrophoblasten gebildet wird (Kuss 1974).
Die physiologische Bedeutung der plazentaren HCG-Bildung scheint neben einer luteotropen Wirkung auf den Gelbkörper in der Frühphase der Schwangerschaft vorzugsweise in einer Beeinflussung der plazentaren Steroidbiosynthese zu bestehen (Zander 1967).

Die Produktionsrate zeigt bei weitgehend parallelen Konzentrationsverhältnissen im Plazentagewebe, im mütterlichen Armvenenblut und im mütterlichen Urin im Verlauf der Schwangerschaft ein Maximum zwischen der 8. und 12. Schwangerschaftswoche, danach erfolgt ein rasches Absinken und zumindest von der 18. Schwangerschaftswoche an halten sich die Titer über den gesamten weiteren Verlauf bis zum Termin auf einem relativ konstanten Niveau, teilweise wird aber auch von einem zweiten, weniger ausgeprägten HCG-Gipfel im letzten Schwangerschaftsdrittel berichtet (Zander 1967).
Die biologische Halbwertzeit des HCG im mütterlichen Kreislauf ist nach Ergebnissen von Keller et al. (1971 a) wesentlich größer als diejenige des HPL und liegt bei einer auffällig hohen interindividuellen Streuung bei etwa 6 Stunden, ebenso ist die renale Clearance sehr viel höher als diejenige des HPL.

Trotz der auf Grund dieser Parameter geringeren Eignung des HCG als Überwachungsinstrument der Plazentafunktion wurde wiederholt diskutiert (Samaan et al. 1969, Spona u. Janisch 1972, Janisch et al. 1975), zusätzlich auch HCG zur Beurteilung der Schwere der Plazentainsuffizienz heranzuziehen. In Hinblick auf Veränderungen des HCG-Spiegels beim Vorliegen einer EPH-Gestose wurden unterschiedliche Ergebnisse publiziert: Neben auffällig erhöhter HCG-Produktion in der Spätschwangerschaft bei EPH-Gestosen (Übersicht bei Ryan 1962, Kuss 1974) wurden auch indifferente Alterationen im Sinne von Unter- sowohl wie Überproduktion mit großer Streuung der Einzelwerte festgestellt (Janisch et al. 1975).

3.1.3. Östriol

Die Erforschung der Östriolbiosynthese der Plazenta (Übersicht bei Ryan 1962, Diczfalusy 1969) hat ergeben, daß der Syncytiotrophoblast mangels entsprechender Enzymausstattung Östriol nicht de novo aus Acetat synthetisieren kann, vielmehr auf die Anlieferung bestimmter Steroid-Präkursoren angewiesen ist. Dabei entsteht der größte Anteil des in der Plazenta gebildeten Östriol aus dem in der fetalen Nebennierenrinde gebildeten Dehydro-epi-androsteron-Sulfat, wobei auf diesem feto-plazentaren Syntheseweg ferner die Hydroxylierung am C-Atom 16 durch eine in der fetalen Leber vorhandene, in der Plazenta aber weitgehend fehlende 16-Hydroxylase notwendig ist. Nur ein geringer Teil des in der Plazenta gebildeten Östriol beruht auf den entsprechenden in der mütterlichen Nebennierenrinde bzw. Leber gebildeten Vorstufen. Die Östriolproduktion der Plazenta hängt demnach wesentlich von Enzymaktivitäten einer Reihe fetaler Organe (Hypophyse, Nebennierenrinde, Leber) ab, insbesondere von der hormonellen Aktivität der fetalen Nebennierenrinde, die wie das adulte Organ durch die eigene Hypophyse gesteuert wird. Die Östriol-Produktion der Plazenta kann daher als Indikator der Integrität der fetoplazentaren Einheit und damit des Feten angesehen werden.
Die Konzentration der wichtigsten Östrogene Östron, Östradiol und Östriol nimmt sowohl in der Plazenta als auch im peripheren venösen mütterlichen Blut und im Urin im Verlauf der Schwangerschaft rasch zu, wobei sich das Verhältnis zwischen Östriol einerseits und Östron und Östradiol andererseits, das außerhalb der Schwangerschaft etwa 1 beträgt, zu Gunsten des ersteren verschiebt und im Plasma am Termin auf etwa 4,

im Urin infolge einer etwa 20fach höheren Nierenclearance des Östriol bis auf 10 ansteigt. Die tägliche Östrogenproduktion (Sekretionsrate in 24 Stunden) ist gegen Ende der Schwangerschaft mindestens 10x so hoch wie im Zyklus. Die physiologische Funktion dieser enormen Steigerung wird im wachstumsfördernden Effekt auf den Uterus, in der Beeinflussung seiner Kontraktilität und in der Vorbereitung der Laktation gesehen.

Es besteht zwar eine Tagesrhytmik der Serum-Östriolkonzentration (Townsley et al. 1973), nach Ergebnissen von Goebel u. Kuss (1974) ist aber die morgendliche Östriolkonzentration des Serums streng mit der Gesamtöstrogen-Ausscheidung im 24Stunden-Urin korreliert, sowohl bei normalen als auch bei gestörten Schwangerschaften.
Östriol wird von der Plazenta in freier Form, d.h. unkonjugiert, an das Blut der Schwangeren abgegeben, die Ausscheidung im Urin erfolgt nach Glukuronierung bzw. Sulfatierung in der Leber der Schwangeren in konjugierter Form. Funktionsstörungen materner Organe (Leber, Niere) können die Konjugations- und Ausscheidungsrate des Östriol und damit auch die Konzentration des unkonjugierten Östriol im Serum beeinflussen.
Bei Durchblutungsstörungen der Niere können erhöhte Serumkonzentrationen trotz verminderter Östriolproduktion auftreten. An EPH-Gestose erkrankte Schwangere mit eingeschränkter Nierenfunktion scheiden in der oligurischen wie polyurischen Phase Östriolmengen aus, die nicht der Produktionsrate entsprechen. Wie weit Östriol- und Östriol-Konjugat-Konzentrationen im Serum dissoziieren können, erscheint noch nicht genügend untersucht (Kuss 1974).
Unter Beachtung dieser komplizierten Verhältnisse und der verschiedenen Östriolbestimmungsmethoden erscheint

die bei verschiedenen Autoren unterschiedliche Beurteilung der diagnostischen Relevanz von Östriolwerten bei EPH-Gestosen verständlich, in sorgfältig durchgeführten Studien an großen Kollektiven hat sich jedoch mit hoher Signifikanz die Konzentration des freien Östriol im Schwangerenserum als empfindlicher Indikator des fetalen Wohlbefindens herausgestellt (Goebel u. Kuss 1973).

3.2 Veränderungen im System der Blutgerinnung und Fibrinolyse bei ungestörter Gravidität und bei EPH-Gestose

Eingehende Untersuchungen der letzten 2 Jahrzehnte haben übereinstimmend ergeben, daß es unter der Gravidität zu einer deutlichen Vermehrung und Aktivitätssteigerung der meisten Gerinnungsfaktoren (insbesondere I, VII, VIII und X) kommt, was zu einer insgesamt erhöhten Gerinnungsfähigkeit des Blutes führt (Beller 1957, Kennan u. Bell 1957, Talbert u. Langdell 1964, Nillson u. Kullander 1967, Tismer et al. 1972 a, Hathaway u. Bonnar 1978). Die Steigerung des Gerinnungspotentials zeigt sich in einer verkürzten Reaktionszeit bei Gesamtgerinnungsbestimmungen sowie in einer deutlichen Zunahme der maximalen Thrombuselastizität im Thrombelastogramm. Als Ursache dieser Hyperkoagulabilität wird eine kontinuierliche lokale Aktivierung des Gerinnungssystems im Bereich der uteroplanzentaren Zirkulation mit der Folge einer kompensatorischen und dann die Verbrauchsrate übersteigenden Erhöhung der Syntheserate der meisten Gerinnungsfaktoren angenommen (Hathaway u. Bonnar 1978).

Gesichert erscheint ferner, daß es während der Schwangerschaft zu einer signifikanten Verminderung der

fibrinolytischen Aktivität kommt, die sich in einer deutlichen Verlängerung von Vollblut- und Euglobulinlysezeit äußert (Brakman 1966, Bonnar et al. 1969, Manning et al. 1971). Als Ursache der Fibrinolysehemmung konnte neben einer wahrscheinlichen Verminderung des Gehalts an Blutaktivatoren der Fibrinolyse (Astedt 1972) eine Vermehrung der physiologischen Hemmstoffe der Fibrinolyse, der Antiplasmine, festgestellt werden. Es wurde übereinstimmend sowohl ein Anstieg des Sofortinhibitors α_2-Makroglobulin wie des Progressivinhibitors α_1-Antitrypsin beschrieben (Ganrot u. Bjerre 1967, Hedner u. Astedt 1971, Tismer et al. 1972 b, Kunz et al. 1973).

Demgegenüber scheint die Antithrombinaktivität, wobei sich ein Abfall von Antithrombin III mit dem Anstieg des auch als Progressivantithrombin wirkenden α_2-Makroglobulin ausgleicht, insgesamt unverändert zu sein (Kunz et al. 1973).

Die Thrombozytenzahl scheint sich weder mit dem Eintritt noch im Verlauf der Gravidität signifikant zu ändern (Shaper et al. 1968, Tismer et al. 1972 a, Fenton et al. 1977). Die Untersuchung der Thrombozytenfunktionen hat ergeben, daß die bereits bei ungestörter Gravidität vorhandene erhöhte Tendenz zur Bildung irreversibler Thrombozytenaggregate nicht als Ausdruck einer gesteigerten Funktion, sondern, da sich eine verminderte Geschwindigkeit der Aggregation und Desaggregation sowie eine Einschränkung der Ausbreitungsfähigkeit feststellen läßt, als Zeichen einer beeinträchtigten Reaktionskinetik zu interpretieren ist (Kunz et al. 1975).

Von EPH-Gestosen werden einerseits Befunde berichtet, die eine weitere Zunahme der Hyperkoagulabilität anzeigen: Verkürzung der Prothrombinzeit und partiellen

Thromboplastinzeit, weitere Erhöhung des Fibrinogen-Spiegels, Aktivitätssteigerungen der Faktoren V und VIII (Nielsen 1969, Howie et al. 1971). Andererseits deuten Berichte über erniedrigte Fibrinogen-Spiegel (Janisch et al. 1975), eine erhöhte Konzentration an Fibrinogen-Fibrin-Spaltprodukten insbesondere bei schweren Gestosen (Kitzmiller et al. 1974, Gordon et al. 1976 b) und eine Abnahme der Thrombozytenzahl mit zunehmendem Schweregrad der EPH-Gestose (Howie et al. 1971, Trudinger 1976, Redman et al. 1978) darauf hin, daß zumindest bei schweren Gestosen bereits eine disseminierte intravasale Aktivierung der Gerinnung im Sinne einer protrahiert ablaufenden Verbrauchskoagulopathie sich vollzieht. In die gleiche Richtung deuten die oben zitierten histomorphologischen Befunde über ausgedehnte Fibrinablagerungen und Thrombozyten-Fibrin-Aggregate in den Gefäßlumina der Endstrombahn von Plazenta, Leber und Niere bei schweren EPH-Gestosen (Ludwig 1970).

Elektronenmikroskopische Untersuchungen der dezidualen Spiralarterien (Sheppard u. Bonnar 1974, 1976) haben gezeigt, daß es im Verlauf der normalen Gravidität zu einer teilweisen Ersetzung der Elastica interna und der glatten Muskulatur der Media durch eine Fibrin enthaltende Matrix kommt, wodurch die Weitstellung der Gefäße für den anwachsenden plazentaren Blutstrom ermöglicht wird. Nach Hathaway u. Bonnar (1978) zielen die sich im Verlauf der normalen Gravidität vollziehenden Veränderungen im System von Blutgerinnung und Fibrinolyse mit der Folge einer erhöhten Kapazität der Fibrinproduktion und einer verminderten Fähigkeit der Fibrinauflösung auf diese morphologische Adaptation der

uteroplazentaren Arterien, ferner dienen sie der Vorbereitung auf die Erfordernisse, die an das System der Blutgerinnung zum Zeitpunkt der Plazentalösung gestellt werden. Diese physiologischen Aufgaben dienende Verschiebung im System von Blutgerinnung und Fibrinolyse bedingt andererseits eine erhöhte Labilität und Vulnerabilität, die sich unter der Einwirkung der noch unbekannten ätiologischen Faktoren der EPH-Gestose bei reduziertem und verlangsamtem plazentaren Blutstrom in einer gesteigerten intravasalen Gerinnung mit ausgedehnteren Gefäßverschlüssen und Plazentainfarkten manifestiert.

4. Methoden

4.1. Material

Der Untersuchung zugrunde liegen die Seren bzw. Plasmaproben von 60 Patientinnen, die in den Jahren 1973, 1974 und 1975 unter der Diagnose einer EPH-Gestose in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen behandelt wurden. Die tiefgefroren aufbewahrten Seren bzw. Plasmaproben der Jahre 1973 und 1974 stammten von Patientinnen mit schweren und mittelschweren Gestosen, im Zeitraum zwischen Januar und Juni 1975 wurden sämtliche Gestose-Patientinnen erfaßt.

Die Klassifizierung in Schweregrade erfolgte mittels eines Gestoseindex auf der Grundlage eines von Goecke

u. Schwabe (1965) und Rippmann (1970) entworfenen, nur geringfügig modifizierten Gestosebewertungssystems (s. Abb.)

	0	1	2	3
Blutdruck	bis 135/85	bis 140/90	bis 160/100	über 160/100
Proteinurie g ‰ Esbach	< 0,4 ‰	bis 1 ‰	bis 2 ‰	über 2 ‰
Ödeme	keine	prätibial	peripher	generalisiert

Gestoseindex 1-2: leichte Gestose n = 33
Gestoseindex 3-5: mittelschwere Gestose n = 14
Gestoseindex 6-9: schwere Gestose n = 13

Es wurden nur die 3 Kardinalsymptome des EPH-Syndroms, Ödeme, Proteinurie u. Hypertonie, der Einstufung zugrunde gelegt. Zusätzliche bei einzelnen an mittelschwerer und schwerer Gestose leidenden Patientinnen vorhandene zerebrale Symptome (Kopfschmerzen, Augenflimmern) wurden bei der Indizierung nicht berücksichtigt.

Unter den 60 Gestosen waren 31 Erstlingsschwangerschaften sowie 3 Zwillingsschwangerschaften. Diese 3 Zwillingsgestosen (sämtlich dichorisch-diamniotische Zwillinge) wurden bei teilweise deutlich erhöhten HPL- und Östriolwerten und unauffälligen postpartalen Parametern (keine Wachstumsretardierung, keine Asphyxie) bei der Auswertung der Einzelergebnisse ausgenommen.

Als Vergleichsgruppe dienten 70 Gravide mit ungestörter Schwangerschaft aus der 24.-42. Schwangerschaftswoche,

die im Frühjahr 1975 die Schwangerenambulanz der Universitäts-Frauenklinik Tübingen aufsuchten.

Die Blutentnahmen erfolgten, um eine mögliche Beeinflussung der Untersuchungsparameter durch eine Tagesperiodik zu vermeiden, jeweils am Vormittag zwischen 8-10 Uhr. Nach Punktion einer Kubital- oder Handrückenvene wurde das Blut in Plastikspritzen aufgezogen, die ersten 2-3 ml Blut wurden wegen einer möglichen Beimengung von Gewebsthromboplastin verworfen.

Zur Plasmagewinnung wurden 9 Teile Blut zu einem Teil Natriumcitrat (Citrat-Pufferlösung der Behring-Werke mit einem Citrat-Gehalt von 0,1 mol/l und einem pH-Wert von 4,5 bis 4,8) aufgezogen, nach vorsichtiger Mischung erfolgte sofortiges Zentrifugieren in Plastikröhrchen über 15 min. bei 2000 g. Das abpipettierte Plasma wurde maximal 2 Stunden in einem Eiswasserbad von 4° C bis zum Untersuchungsbeginn aufbewahrt bzw. bei 40° C tiefgefroren.

Zur Serumgewinnung wurde, um eine sofortige und vollständige Gerinnung zu erreichen und um ferner eine in vitro ablaufende Fibrinolyse zu vermeiden, pro ml Vollblut 0,05 ml einer Lösung mit 30 N.I.H.-Einheiten Thrombin (Topostasin^{R}) und 500 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten Aprotinin (Trasylol^{R}) zugefügt. Das geronnene Blut wurde 2 Stunden im Wasserbad bei 37° C inkubiert und dann über 15 min. bei 2000 g zentrifugiert.

4.2. Endokrinologische Parameter

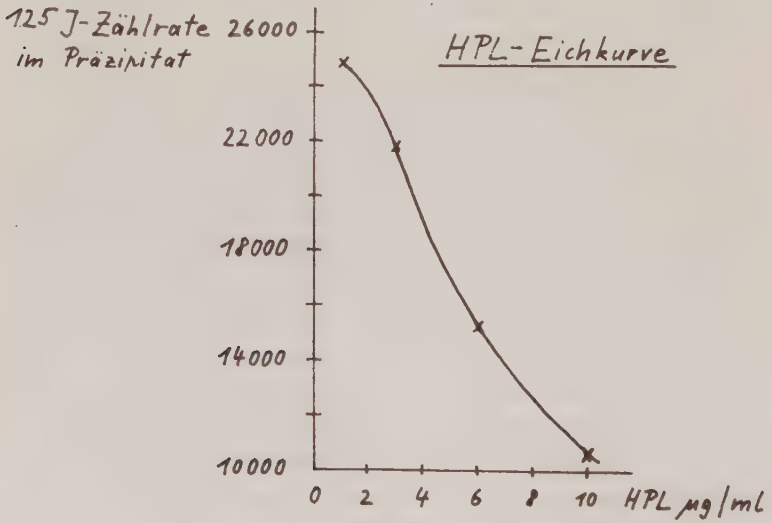
4.2.1. Humanes plazentares Laktogen

Die Bestimmung des HPL im mütterlichen Serum erfolgte mit Hilfe eines Radioimmunoassay-Kit der Firma Amersham Buchler Braunschweig. Das Prinzip dieses Radioimmunoassays besteht in der Kompetition des HPL der zu untersuchenden Proben bzw. Standardseren mit zugefügtem radioaktiv markiertem (^{125} J) HPL um Bindungsvalenzen eines dazugegebenen HPL-spezifischen Antikörpers (Antiserum).

Nach Herstellung der Kit-Präparate durch Auflösung der gefriergetrockneten Reagenzien in den angegebenen Mengen aqua dest. werden jeweils 50 µl der Standardseren (1, 3, 6, 10 µg HPL/ml) und ebenso jeweils 50 µl der unbekannten Proben in Polystyrol-Teströhrchen pipettiert, jedes Serum wird 2fach angesetzt. Dann werden jeweils 500 µl (^{125} J) HPL-Lösung allen Teströhrchen zugesetzt und der Inhalt 5 s auf einem Schüttelmixer gemischt. Nach Zusatz von jeweils 500 µl des aufgelösten Antiserums wird wiederum gemischt, anschließend werden die Teströhrchen zur Inkubation über 30 min. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Inkubation des Gemisches (Proben bzw. Standardseren + markiertes HPL + Antikörper) ist der Anteil des an die Antikörper gebundenen markierten HPL umgekehrt proportional der Konzentration des in den Proben bzw. Standardseren enthaltenen nativen HPL. Durch Fällung mit Äthanol (jeweils 2 ml absolutes Äthanol in die Teströhrchen), anschließende Zentrifugation (5 min., g-Zahl $\geq$ 1000) und Dekantieren der überstehenden Lösung werden die antikörpergebundenen Komponenten

des Reaktionsansatzes von den ungebundenen getrennt, darauf wird das gebundene markierte HPL im Präzipitat mittels eines Bohrloch-Szintillationszählers gemessen.

Die Meßwerte der im Kit mitgegebenen Standardseren mit bekannten HPL-Gehalt ergeben miteinander verbunden die Eichkurve, aus der auf Grund der erhaltenen Zählraten die HPL-Konzentrationen der zu untersuchenden Seren bestimmt werden können. Die folgende Abbildung zeigt eine typische Eichkurve für die HPL-Bestimmung der 22.-40. Schwangerschaftswoche.



Bei jedem Assay-Ansatz wurden zur Qualitätskontrolle Proben eines gepoolten Pat.-Serums mit bekanntem HPL-Gehalt mituntersucht. Bei einem Vergleich von 250 in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen durchgeführten HPL-Radioimmunoassays wurde eine Inter-Assay-Varianz von max $\pm$ 10% festgestellt. Nach den von Amersham Buchler mitgeteilten Prüfungen anhand von 3 Kontroll-

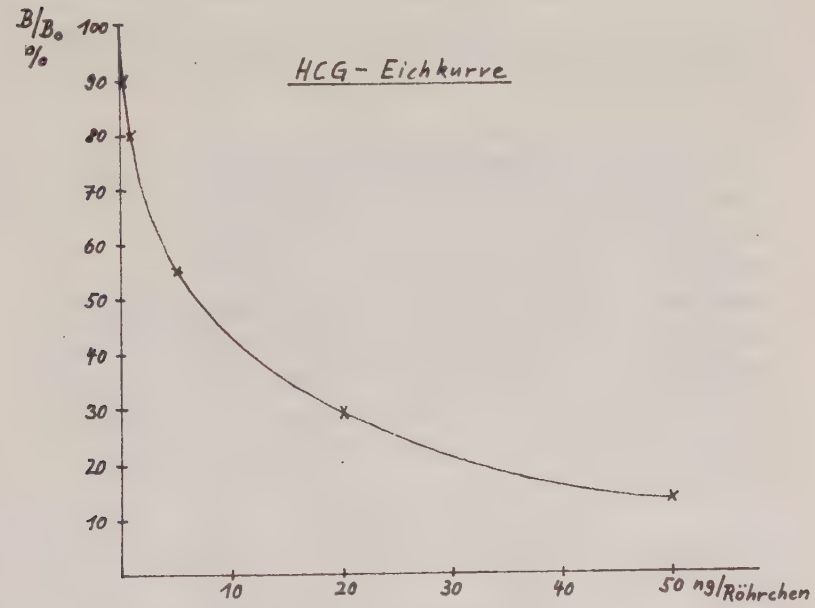
seren kann die Reproduzierbarkeit der HPL-Messungen mit dem Amersham Buchler HPL-Radioimmunoassay-Kit als sehr gut bezeichnet werden, mit einer maximalen Genauigkeit im mittleren Teil der Eichkurve.
Das einzige Hormon, von dem Kreuzreaktionen in dem HPL/Anti-HPL-System bekannt sind, ist HGH (Letchworth et al. 1971 a). Ihr Ausmaß ist jedoch in diesem Test so klein, daß der sehr geringe HGH-Spiegel das Ergebnis nicht beeinflußt.

4.2.2. Humanes Chorion-Gonadotropin

Die Bestimmung des HCG im mütterlichen Serum erfolgte mittels eines von der Firma Isotopendienst West, Frankfurt/Main, vertriebenen Radioimmunoassay-Reagenziensatzes. Die Arbeitsweise beruht auf der Doppelantikörper-Methode, wobei der 2. Antikörper an aktivierte Zellulose gebunden ist. Nach Inkubation des Reaktionsgemisches aus der zu bestimmenden Serumprobe, dem (^{125} J) markierten Hormon und dem Antiserum wird zur Trennung des antikörpergebundenen HCG vom nichtgebundenen HCG der 2. Antikörper zugesetzt. Aus den vorhandenen löslichen Antigen-Antikörper-Komplexen und dem 2. Antikörper bilden sich unlösliche Mikropräzipitate. Das nach Zentrifugation und Dekantierung der überstehenden Flüssigkeit zurückbleibende Präzipitat enthält, je nach HCG-Konzentration der Standardlösung bzw. Meßprobe, unterschiedliche Anteile von markierten und nicht-markierten Antigen-Antikörper-Komplexen.

Nach Herstellung der Arbeitslösungen durch Auflösung der gefriergetrockneten Reagenzien in den angegebenen Mengen einer Phosphatpufferlösung werden durch Verdünnung mit Phosphatpufferlösung 7 Hormon-Standards (50, 20, 10, 5, 2, 1, 0,5 ng/ml) hergestellt.
Entsprechend der Arbeitsanleitung werden die Polystyrol-Teströhrchen (3fach für die Eichkurve, 2fach für die Proben) folgendermaßen beschickt:
Zur Bestimmung der Gesamtaktivität mit 0,30 ml Phosphatpufferlösung und 0,10 ml markiertem Hormon,
zur Bestimmung des Nullpunktes der Eichkurve mit 0,20 ml Phosphatpufferlösung, 0,10 ml markiertem Hormon und 0,10 ml Antiserum,
zur Bestimmung der Einzelpunkte auf der Eichkurve mit 0,10 ml Phosphatpufferlösung, 0,10 ml der Standards, 0,10 ml markiertem Hormon und 0,10 ml Antiserum,
zur Bestimmung der Proben mit 0,10 ml Phosphatpufferlösung, 0,10 ml 1:1000 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntem Probanden-Serum, 0,10 ml markiertem Hormon und 0,10 ml Antiserum.
Die Teströhrchen werden behutsam gemischt, mit einem Stopfen verschlossen und bei Raumtemperatur 18 Stunden inkubiert. Anschließend wird in alle Teströhrchen (abgesehen von den zur Bestimmung der Gesamtaktivität vorgesehenen) 0,50 ml Immunosorbent-Suspension (der an aktivierte Zellulose gebundene 2. Antikörper) pipettiert, wobei während der Entnahme die Suspension mit Hilfe eines Magnetrührers aufrecht erhalten wird. Dann werden die Röhrchen mit dem Stopfen fest verschlossen und mit einem Rotator (20-30 Upm) bei Raumtemperatur 5 Stunden durchmischt. Nach wiederholtem Zentrifugieren (jeweils 10 min. bei 2500 g), Absaugen

des Überstandes und Auswaschen mit Pufferlösung wird die Radioaktivität im Präzipitat mittels eines γ-Szintillationszählers gemessen.
Die Erstellung der Eichkurve (s. Abb.) erfolgt in analoger Weise wie bei der HPL-Bestimmung bzw. nach Umrechnung der durchschnittlichen Zählraten der Standards in Prozentsätze der Durchschnittszählrate der Nullaktivität (an den Antikörper gebundene Aktivität in Abwesenheit von nichtmarkierten Antigen = 100%).



Die erhaltenen ng-Werte pro Teströhrchen werden entsprechend der Verdünnung in Werte pro ml Patientenserum umgerechnet und dann in I.E. entsprechend der biologischen Aktivität des verwendeten Standard-Hormons (1 mg = 13000 I.E.).
Die Intra- und Inter-Assay-Reproduzierbarkeit einzelner Ergebnisse kann bei einer Standardabweichung von

max 12,4% als gut bezeichnet werden.

4.2.3. Östriol

Wegen der Abhängigkeit der Ausscheidungswerte von der renalen Clearance und wegen zu erwartender Sammelfehler insbesondere bei ambulanten Patientinnen wurde nicht die Östriolbestimmung im 24 Stunden-Urin vorgenommen, vielmehr die radioimmunologische Bestimmung im mütterlichen Plasma vorgezogen.
Diese Bestimmung des unkonjugierten Östriol im Plasma erfolgte mit einem Radioimmunoassay-Kit der Firma Isotopendienst West, Frankfurt/Main, der entsprechend dem von Tulchinsky u. Abraham (1971) beschriebenen Verfahren entwickelt wurde.
Die Spezifität des im Reagenziensatz enthaltenen Antiserums ist derart, daß Kreuzreaktionen mit den zirkulierenden Hauptsteroiden vernachlässigt werden können. Die Intra- bzw. Inter-Assay-Varianz werden von Zucchelli et al.(1975) mit 9,4% bzw. 14,0% angegeben.

Die Hauptarbeitsschritte in der Durchführung dieses Assay sind folgende:
1. Extraktion des unkonjugierten Östriol aus Plasmaproben mittels Äthyläther.
Je nach der entsprechend der SSW zu erwartenden Östrialkonzentration werden 80 µl (24.-31. SSW), 60 µl (32-35. SSW), 50 µl (36.-39. SSW) bzw. 40 µl (40 ff SSW) Plasma eingesetzt, in Glasröhrchen mit 5 ml Äther versetzt, nach Mischen auf dem Vibrations-

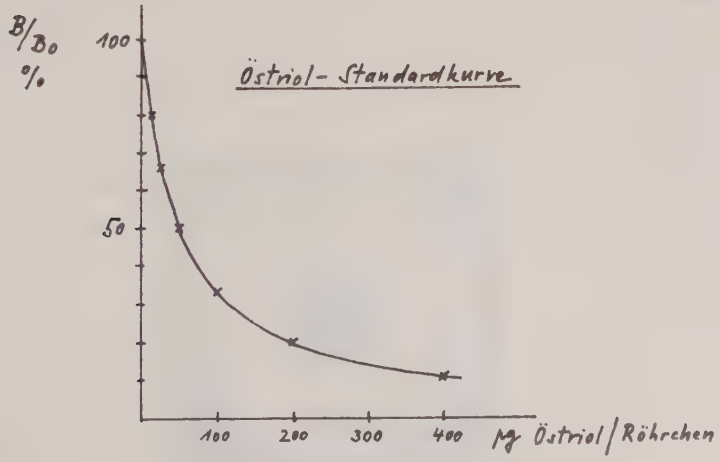
mischer und Zentrifugation wurde 1 ml des Extraktionsvolumens in Glasröhrchen pipettiert und mit Hilfe eines Thermostatbades abgedampft. Die Extraktionsausbeute wurde mit Hilfe eines in 1 ml männlichem Serum aufgenommenen Östriol-Standards (20 ng E 3) kontrolliert. In den Röhrchen für die Eichkurve wurden ebenfalls 1 ml Äther abgedampft.

2. Inkubation des Reaktionsgemisches aus nativem Östriol, (H 3) markiertem Östriol und Antiserum (in einer Pufferlösung),

3. Trennung des freien vom Antikörper gebundenen Östriol durch Adsorption des freien an Dextranaktivkohle,

4. nach Abzentrifugieren Messung der Radioaktivität im Überstehenden mit Hilfe eines β-Zählers.

Aus der erhaltenen Eichkurve (s. Abb.) kann der Östriolgehalt in pg pro Röhrchen abgelesen werden, entsprechend der während des Extraktionsverfahrens erfolgten Konzentrationsänderung wird auf 1 ml Plasma umgerechnet.



4.3. Gerinnungsphysiologische Parameter

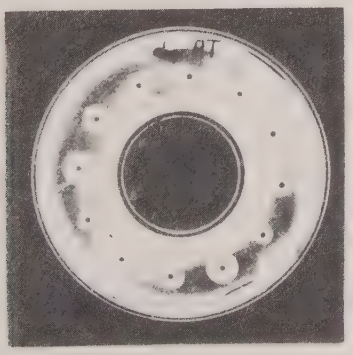
4.3.1. Thrombozytenzahl

Die Bestimmung der Thrombozytenzahl erfolgte nach der von Björkman (1959) angegebenen Methode, wobei Vollblut nach Anfärbung der Thrombozyten und Hämolyse der Erythrozyten in eine Zählkammer nach Bürker gegeben wird und die Thrombozyten unter dem Mikroskop ausgezählt werden.

Es wird in eine Ellermann-Pipette New-Methylenblau Lösung (new methylene blue 0,02 g, EDTA 5,0 g in 100 ml aqua dest.) bis zur Marke 10 (10 mm^3) aufgezogen, sodann Venenblut bis zur Marke 20 (20 mm^3) und nochmals New-Methylenblau-Lösung bis zur Marke 25. Nach Durchmischen der Lösung wird die Pipette 10 min waagerecht liegengelassen, darauf in 0,475 ml Kaliumthiocyanat (0,25% in 0,05 n H_2SO_4) ausgeblasen. Nach Durchmischen der Lösung wird eine Zählkammer nach Bürker beschickt, diese wird, um die Thrombozyten in eine einheitliche optische Ebene sedimentieren zu lassen, für 10 min in eine feuchte Kammer gelegt. Darauf werden bei 20facher Vergrößerung 5 Rahmen ausgezählt, die Summe mit Faktor 2000 multipliziert (= Thrombozytenzahl/mm^3). Es wurden von jeder Probe Doppelbestimmungen durchgeführt und der Mittelwert gebildet.

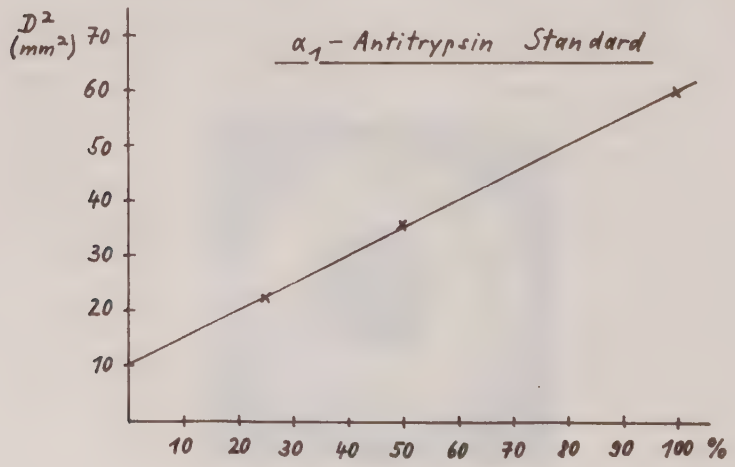
4.3.2. Bestimmung von Antithrombin III, α_2-Makroglobulin, α_1-Antitrypsin und Plasminogen

Die Bestimmung dieser Plasmaproteine erfolgte unter Verwendung von Immundiffusionsplatten (M-Partigen^R-Platten) und standardisierten Humanseren bzw. -plasmen der Behring-Werke Marburg.
Das zugrundeliegende Prinzip ist das der radialen Immunodiffusion nach Mancini et al. (1965). Dabei werden Standardseren bzw. -plasmen sowie die Patientenseren bzw. -plasmen in entsprechender Verdünnung in zylinderförmige Löcher, die in eine das homologe Antiserum enthaltende Agargelplatte gestanzt sind, eingebracht. Die in den Standard- bzw. Patientenseren enthaltenen Proteinantigenmoleküle diffundieren radial in die Agargelplatte, und es bilden sich durch die Antigen-Antikörper-Reaktion Präzipitationszylinder, deren kreisförmige Grundfläche nach beendeter Diffusion direkt proportional der Menge des Antigens ist (s. Abb.).



Zur Aufstellung der Bezugskurve werden in die ersten 3 Auftragsstellen der Partigen-Platte mit einer Hamilton-Mikroliterspritze jeweils 5 µl der Standard-Lösungen eingebracht: für α_2-Makroglobulin Lösung I, II und III Protein-Standard-Serum B, für Antithrombin III und Plasminogen Protein-Standard-Plasma 1273 1:1 (= unverdünnt), 1:2, 1:4, für α_1-Antitrypsin Protein-Standard-Plasma 1273 in den Verdünnungen 1:3, 1:6, 1:12. Die restlichen Auftragsstellen 4-12 werden mit jeweils 5 µl verdünntem Patientinnenplasma bzw. -serum (α_1-Antitrypsin 1:10; die übrigen 1:2) gefüllt.

Nach Ablauf von 72 Stunden wird der Durchmesser der Präzipitatringe mittels einer Meßlupe ausgemessen. Die quadrierten Durchmesser der Präzipitatringe, die sich um die mit den Standardverdünnungen gefüllten Löcher gebildet haben, werden in einer Eichkurve gegen die jeweilige Konzentration aufgetragen, es ergibt sich eine Eichgerade (s.Abb.), aus der die relative Konzentration der eingesetzten Patientenproben abgelesen werden kann (Becker et al. 1968).



4.3.3. Fibrinogen-Fibrinspaltprodukte D und E

Beim Abbau von Fibrinogen und Fibrin durch Plasmin entstehen Spaltprodukte (Fibrinogen Degradation Products FDP), darunter die späten Fragmente D und E. Ihre Bestimmung erfolgte mit dem Thrombo-Wellcotest der Firma Wellcome Reagents Limited, Beckenham England.

Prinzip dieses Testes ist, daß mit Anti-FDP- Globulin, dem Antikörper, sensibilisierte Polystyren-Latex-Partikel bei Anwesenheit von FDP, dem Antigen, agglutinieren. Die sich verklumpenden Latexpartikel ergeben auf dem Objektträger eine makroskopisch sichtbare Agglutination.

Die quantitative Bestimmung erfolgt über die Herstellung einer Serum-Verdünnungsreihe. Die Empfindlichkeit des Testes ist so eingestellt, daß es bei FDP-Konzentrationen von 2 µg pro ml oder mehr zur makroskopisch sichtbaren Agglutination der Latex-Partikel kommt. Indem vom Patienten-Serum eine Verdünnungsreihe hergestellt und ausgetestet wird, kann näherungsweise die FDP-Konzentration festgestellt werden.

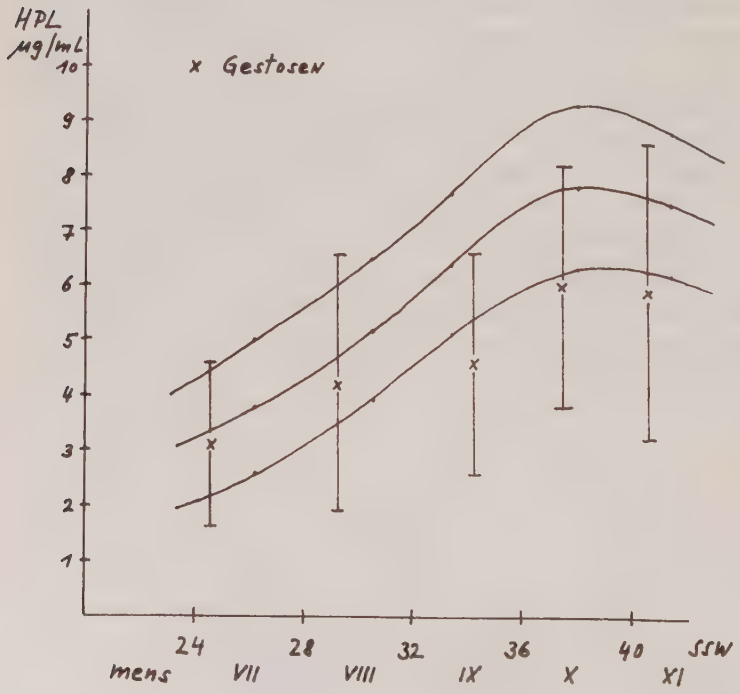
5. Ergebnisse

5.1. Vergleich ungestörte Gravidität und EPH-Gestose

5.1.1. Endokrinologische Parameter

5.1.1.1. Humanes plazentares Laktogen

Die an 70 Normalgraviden der 24.-42. Schwangerschaftswoche ermittelten HPL-Serumkonzentrationen ermöglichen die Aufstellung einer Bezugskurve (ausgezogene Linien: Mittelwert ± Standardabweichung), in die zum Vergleich Mittelwert und Standardabweichung der an der Gesamtstichprobe der Gestose-Patientinnen gewonnenen HPL-Werte des jeweiligen mens eingetragen sind.



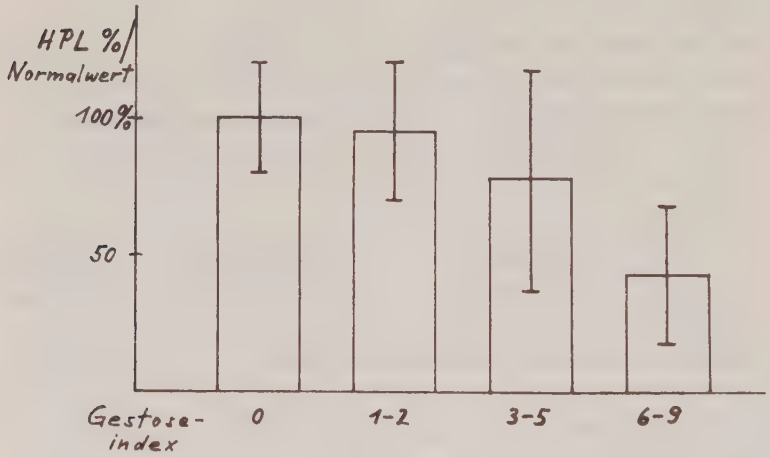
	mens	VII	VIII	IX	X	XI
normale	n	14	14	14	14	14
Gravidi-	$\bar{x}$	3,8	5,2	6,4	7,8	7,5
tät	SD	1,2	1,3	1,3	1,5	1,3
EPH-	n	6	7	10	19	15
Gestosen	$\bar{x}$	3,1	4,2	4,6	6,0	5,9
	SD	1,5	2,4	2,0	2,2	2,7

Die Mittelwerte der HPL-Konzentrationen der EPH-Gestosen (sämtlicher Schweregrade) liegen anfangs noch im Bereich einer Standardabweichung, ab mens IX jedoch durchgehend unterhalb einer Standardabweichung des Normalkollektivs.

Um einen statistischen Vergleich zu ermöglichen, wurde auf Grund der Bezugskurve der Normalgraviden, die einen kontinuierlichen Verlauf aufweist, für jede Schwangerschaftswoche ein Standardwert festgelegt, sodann wurden sämtliche sowohl an Normalgraviden wie an Gestosepatientinnen gemessenen HPL-Konzentrationen im Verhältnis zu dem als 100% gesetzten Standardwert der jeweiligen SSW in Prozentwerte umgerechnet.

Nach dieser Transformierung der Ausgangsmaßzahlen in den vergleichbaren Maßstab der Prozentwerte konnte eine Signifikanzprüfung des Unterschieds der Stichproben der leichten, mittelschweren und schweren Gestosen gegenüber der Stichprobe der Normalgraviden durchgeführt werden. Wegen der z.T. niedrigen Anzahl der Beobachtungen und nicht auszuschließender Abweichung von der Normalverteilung wurde ein parameterfreies Verfahren, der Wilcoxon-White-Test, angewandt, womit allerdings wegen der damit verbundenen Umwandlung der auf Verhältnisskalenniveau vorliegenden Maßzahlen in

Rangplätze ein gewisser Informationsverlust verbunden ist und das Erreichen signifikanter Unterschiede erschwert ist.
Die folgende Abbildung zeigt in Form einer Säulendarstellung den Abfall der HPL-Konzentrationen bei den verschiedenen Schweregraden der EPH-Gestosen gegenüber der 100%-Basis bei ungestörter Schwangerschaft.



n	70	33	13	11
$\bar{x}$	100	95,6	78,0	43,6
SD	20,1	25,6	40,8	25,4

Beim Vergleich der Werte der Normalschwangeren mit denen bei leichter und mittelschwerer EPH-Gestose besteht statistisch bei ungerichteter Prüfung im Wilcoxon-White-Test kein signifikanter Unterschied, bei Annehmen einer einseitigen Fragestellung ließe sich bei den mittelschweren Gestosen gerade noch eine Signifikanz auf 5%-Niveau sichern.
Die Differenz zwischen den Werten des Normalkollektivs und denen bei schwerer EPH-Gestose ist dagegen mit 2p 0,01% hochsignifikant. Eine derart große und noch größere Abweichung kommt nur in 2 x (50-49,997) = 0,006% aller Stichproben durch bloßen Zufall zustande

5.1.1.2. Humanes Chorion-Gonadotropin

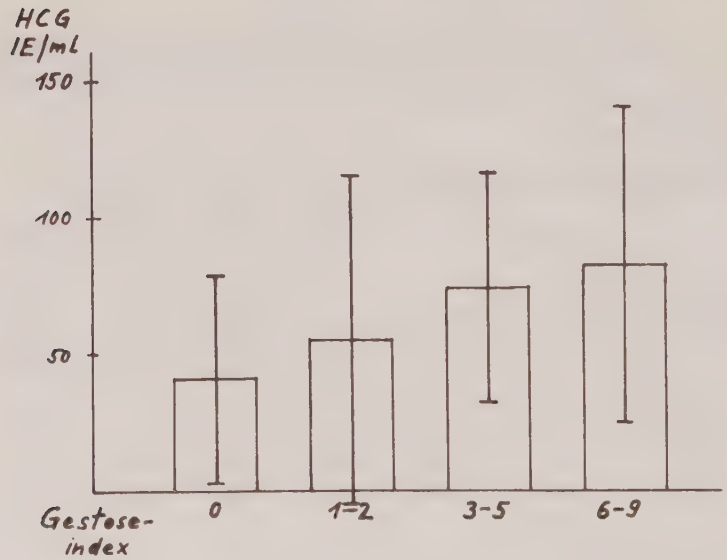
Die Ergebnisse der HCG-Bestimmungen sind in der folgenden Tabelle für die ungestörte Gravidität wie für die EPH-Gestose zusammengefaßt.

HCG-Konzentration IE/ml

	mens	VII	VIII	IX	X	XI
normale	n	14	14	14	14	14
Gravidität	$\bar{x}$	35,6	38,7	45,5	43,9	40,7
	SD	41,7	32,4	48,8	29,4	39,7
EPH-	n	6	7	10	19	15
Gestose	$\bar{x}$	72,1	39,2	86,1	79,5	47,5
	SD	34,6	22,0	53,0	73,3	37,4

Die Mittelwerte der HCG-Konzentrationen bei normaler Gravidität liegen von der 24.-42. Schwangerschaftswoche auf etwa dem gleichen Niveau mit einem leichten Gipfel mens IX, es zeigen sich innerhalb des Verlaufs von der 24.-42. Schwangerschaftswoche keine signifikanten Differenzen. Auffallend ist die sehr große Streuung der Einzelwerte, infolgedessen erscheint die Aufstellung einer Standardkurve zur Ermittlung von Standardwerten jeder SSW nicht sinnvoll.

Die Verhältnisse der HCG-Konzentrationen bei normaler Gravidität, bei leichter, mittelschwerer und schwerer EPH-Gestose lassen sich graphisch folgendermaßen veranschaulichen:

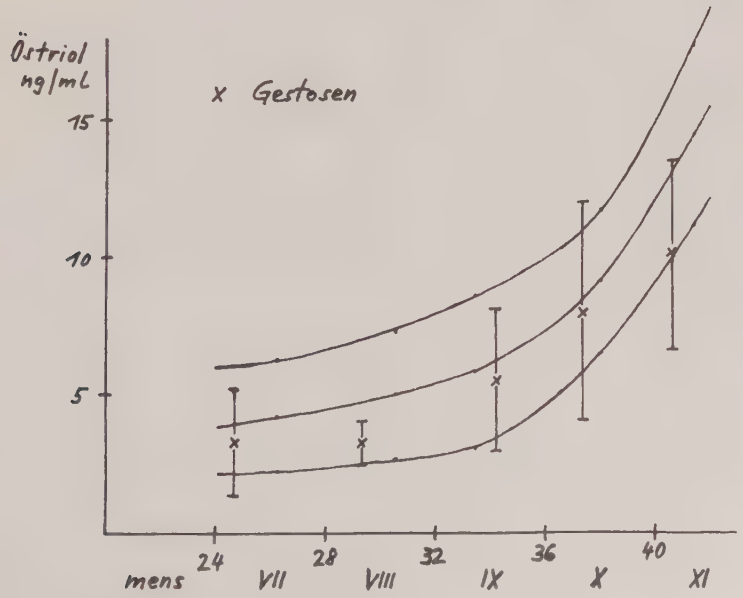


Gestoseindex	0	1-2	3-5	6-9
$\bar{x}$	41,5	55,3	74	82,8
SD	38,2	59,5	42,8	57,8
n	70	33	13	11

Überraschend ist die Erhöhung der HCG-Konzentrationen mit zunehmendem Schweregrad der EPH-Gestose, Statistisch läßt sich jedoch mit dem Wilcoxon-White-Test nicht einmal eine Signifikanz des Unterschiedes der schweren Gestosen von den Normalgraviden sichern.

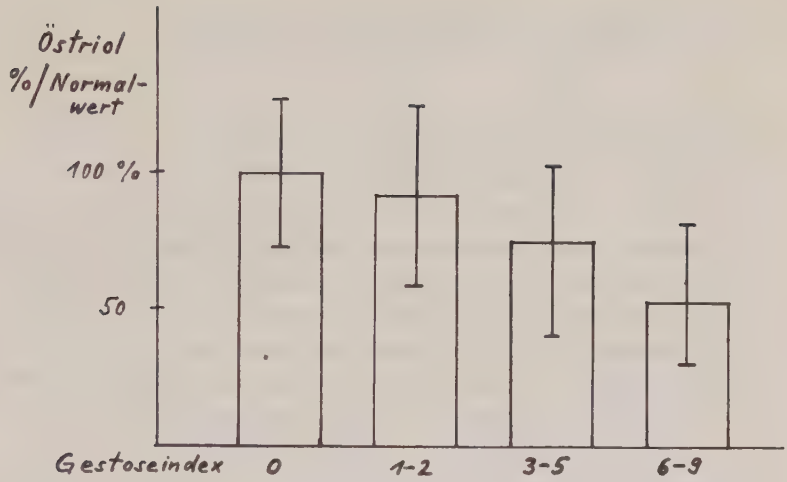
5.1.1.3. Östriol

Die an der Kontrollgruppe der Patientinnen mit ungestörter Gravidität gewonnenen Plasma-Östriolkonzentrationen lassen die Aufstellung einer Bezugskurve ($\bar{x} \pm SD$) zu, in die zum Vergleich Mittelwert und Standardabweichung der Östriol-Werte der Gestose-Patientinnen (alle Schweregrade zusammengenommen) des jeweiligen mens eingetragen sind.



	mens	VII	VIII	IX	X	XI
normale	n	14	14	14	14	14
Gravidi-	$\bar{x}$	4,2	5,0	5,8	9,1	14,5
tät	SD	2,0	2,3	2,8	2,6	3,3
EPH-	n	6	7	10	19	15
Gestose	$\bar{x}$	3,3	3,2	5,5	8,0	10,1
	SD	1,9	0,7	2,6	4,0	3,5

Die hier ermittelten Normalwerte sind fast deckungsgleich mit den von Tulchinsky u. Abraham (1971) und Goebel u. Kuss (1974) mit radioimmunologischen Methoden gewonnenen Ergebnissen.
Die Mittelwerte der Gestose-Patientinnen (alle Schweregrade zusammengefaßt) liegen durchweg unterhalb der Mittelwerte Normalgravider, aber noch im Bereich einer Standardabweichung.
Die kontinuierlich verlaufende Normalkurve ermöglicht die Angabe von Normalwerten je SSW. Die Umrechnung dann sämtlicher Einzelwerte des Normalkollektivs wie der EPH-Gestosen in Prozentwerte in Hinblick auf den als 100% gesetzten Normalwert der jeweiligen SSW gestattet wiederum die graphische Veranschaulichung des Abfalls der Östriol-Konzentrationen über die verschiedenen Gestose-Schweregrade sowie die weitere statistische Bearbeitung.



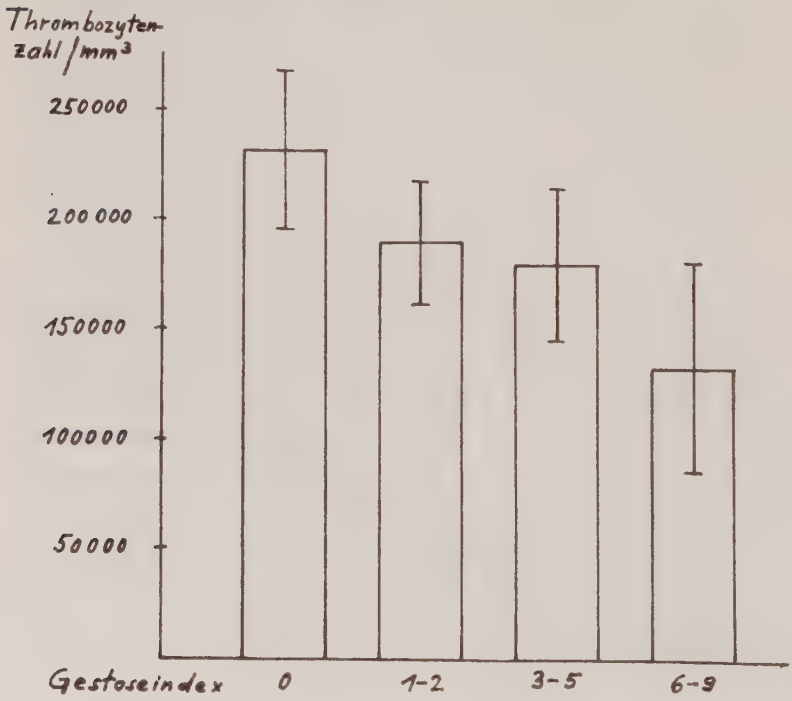
Gestoseindex	0	1-2	3-5	6-9
n	70	33	13	11
$\bar{x}$	100,0	91,9	76,8	53,3
SD	27,1	33,1	26,6	28,6

Bei schweren Gestosen werden also durchschnittlich nur noch etwa die Hälfte der bei ungestörter Gravidität zu erwartenden Östriolmenge durch die fetoplazentare Einheit produziert.
Beim Vergleich der Werte bei ungestörter Gravidität mit denen bei leichter ebenso wie bei mittelschwerer EPH-Gestose läßt sich kein signifikanter Unterschied ermitteln. Die Differenz zwischen den Werten des Normalkollektivs und denen bei schwerer EPH-Gestose ist dagegen - zweiseitig getestet - mit $2p = 0{,}04\%$ hochsignifikant.

5.1.2. Gerinnungsphysiologische Parameter

5.1.2.1. Thrombozytenzahl

Die Werte der Normalschwangeren zeigen von der 24. zur 42. SSW keine signifikanten Unterschiede, es läßt sich für die gesamte Stichprobe ein Mittelwert von 231800 pro mm^3 mit einer Standardabweichung von 36200 bestimmen.
Demgegenüber zeigt sich mit dem Schweregrad der EPH-Gestose ein deutliches schrittweises Absinken der Thrombozytenzahlen.



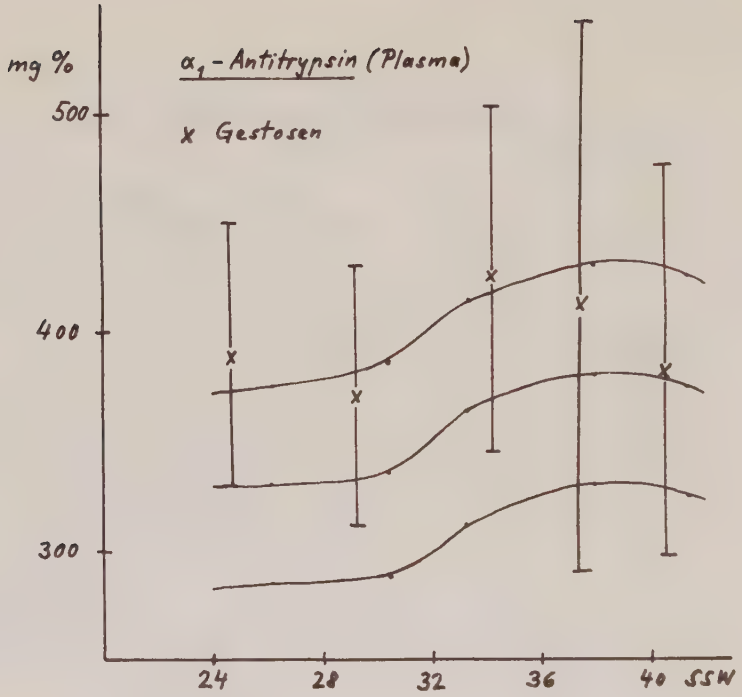
Gestoseindex	0	1-2	3-5	6-9
n	70	33	12	10
$\bar{x}$	231800	189400	179400	132600
SD	36200	28000	35100	48700

Der Mittelwert der leichten Gestosen liegt bereits außerhalb des Bereichs einer Standardabweichung der Normalschwangeren, ferner ist die Streuung der Einzelwerte der leichten Gestosen sehr begrenzt. Entsprechend läßt sich im Wilcoxon-White-Test bereits bei den leichten Gestosen - ebenso bei den mittelschweren und schweren Gestosen - ein hochsignifikantes Absinken der Thrombozytenzahlen gegenüber den Werten bei Normalschwangeren sichern. Die Wahrscheinlichkeit, einen ähnlichen Stichprobenunterschied durch Zufall zu erhalten, ist extrem niedrig, bei allen 3 Schweregraden jeweils $2p = 0{,}01\%$.

Festzustellen ist ferner, daß die Thrombozytenzahlen bei leichten und mittelschweren Gestosen etwa auf einem Niveau liegen, während zu den schweren Gestosen hin wiederum ein deutlicher Abfall sichtbar ist.

5.1.2.2. α_1-Antitrypsin

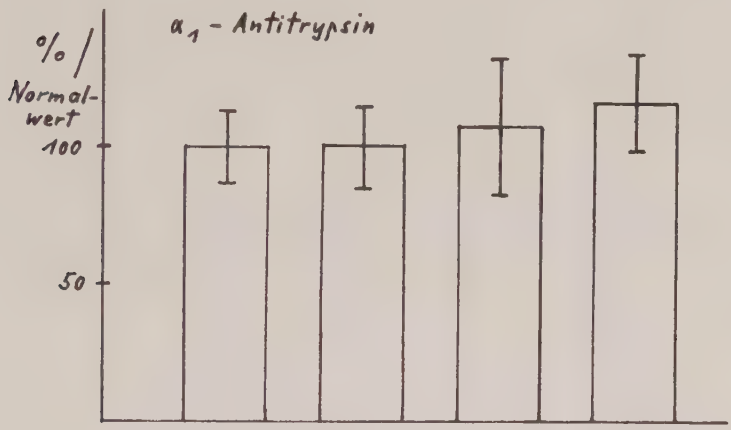
In der folgenden Abbildung und Tabelle sind die Plasmakonzentrationen für die Stichprobe der gesunden Schwangeren wie für die Gestose-Patientinnen zusammengestellt:



	mens	VII	VIII	IX	X	XI
normale	n	14	14	14	14	14
Gravidi-	$\bar{x}$	330	335	366	380	373
tät	SD	44	52	54	49	50
EPH-	n	6	7	10	19	15
Gestose	$\bar{x}$	391	369	426	416	382
	SD	58	60	80	124	93

Die Mittelwerte der Plasmakonzentrationen je mens liegen bei den Gestosen jeweils im Bereich bzw. an der Grenze der oberen Standardabweichung des Normalkollektivs.

Nach Transformierung sämtlicher Einzelwerte in Prozentwerte eines je SSW auf Grund der Normalkurve ermittelten Standards und Aufgliederung der Gestosen nach Schweregrad läßt sich wiederum eine Signifikanzprüfung der Stichprobenunterschiede durchführen:

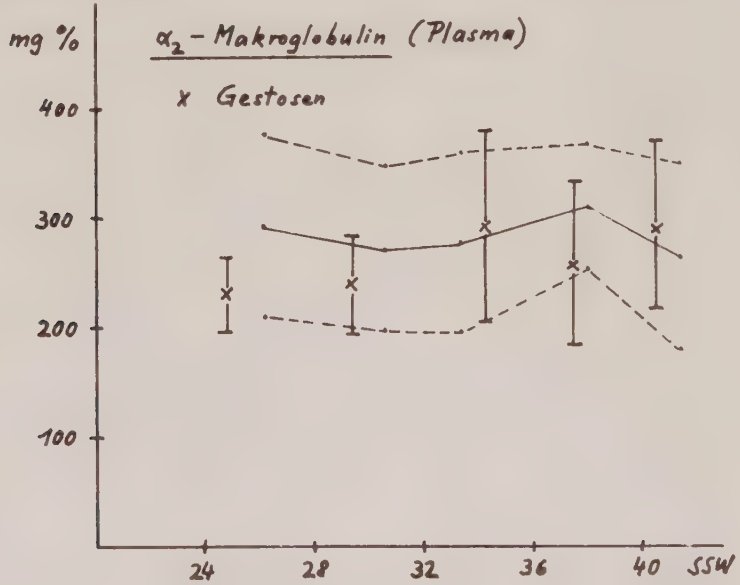


n	70	33	12	10
$\bar{x}$	100,0	101,1	108,1	117,1
SD	13,3	15,5	25,5	17,8

Nur die α_1-Antitrypsin-Werte der schweren Gestose sind mit $2p = 0{,}1\%$ signifikant gegenüber den Normalschwangeren erhöht.

5.1.2.3. α_2-Makroglobulin

In der folgenden Abbildung sind die Ergebnisse der α_2-Makroglobulin-Bestimmungen für die Stichprobe der gesunden Schwangeren wie für die der EPH-Gestosen veranschaulicht:

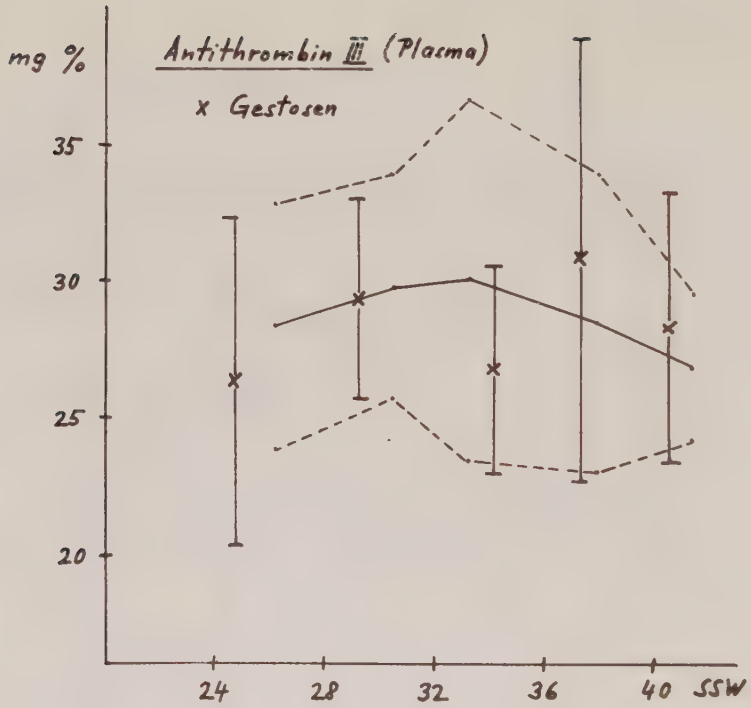


	mens	VII	VIII	IX	X	XI
gesunde	n	14	14	14	14	14
Gravide	$\bar{x}$	293,7	273,6	278,5	310,6	266,2
	SD	84,3	75,3	83,5	56,6	85,4
EPH-	n	6	7	10	19	15
Gestose	$\bar{x}$	230,2	240,0	293,2	259,3	290,8
	SD	34,0	45,2	88,5	75,3	72,6

Die Mittelwerte der α_2-Makroglobulin-Konzentrationen im Plasma gesunder Gravider ergeben zwischen der 24. - 42. SSW keinen gerichteten Verlauf, bei großer Streuung der Einzelwerte liegen sie in etwa auf einem Niveau, die Aufstellung eines Bezugswertes je SSW erscheint daher nicht sinnvoll.
Die Abweichung der Mittelwerte der Gestosepatientinnen (alle Schweregrade zusammengefaßt) zeigt von mens VII bis XI keine konstante Ausrichtung.
Die Überprüfung der Stichprobenunterschiede der leichten, mittelschweren sowie schweren Gestosen gegenüber der Gesamtgruppe der Normalgraviden ergibt keine signifikanten Differenzen.

5.1.2.4. Antithrombin III

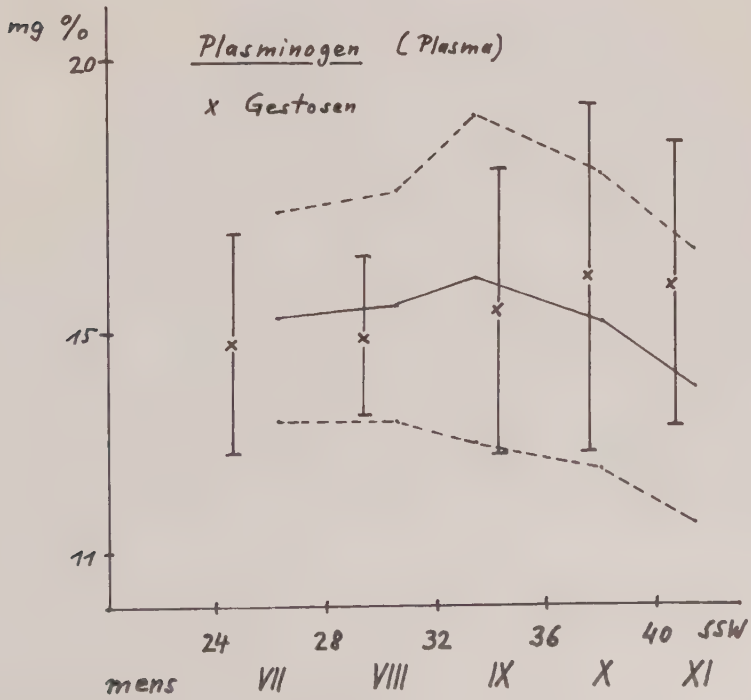
Die Konzentrationen dieses hauptsächlich als Progressivinhibitor des Thrombin wirkenden Plasmaproteins zeigen bei Gestosepatientinnen insgesamt, ebenso bei den einzelnen Gestose-Schweregraden keine signifikanten Abweichungen gegenüber dem Spiegel bei gesunden Schwangeren.



	mens	VII	VIII	IX	X	XI
gesunde	n	14	14	14	14	14
Gravide	$\bar{x}$	28,4	29,8	30,1	28,5	26,9
	SD	4,5	4,1	6,6	5,4	2,6
EPH-	n	6	7	10	19	15
Gestose	$\bar{x}$	26,3	29,4	26,8	30,8	28,3
	SD	6,0	3,6	3,8	8,1	4,9

5.1.2.5. Plasminogen

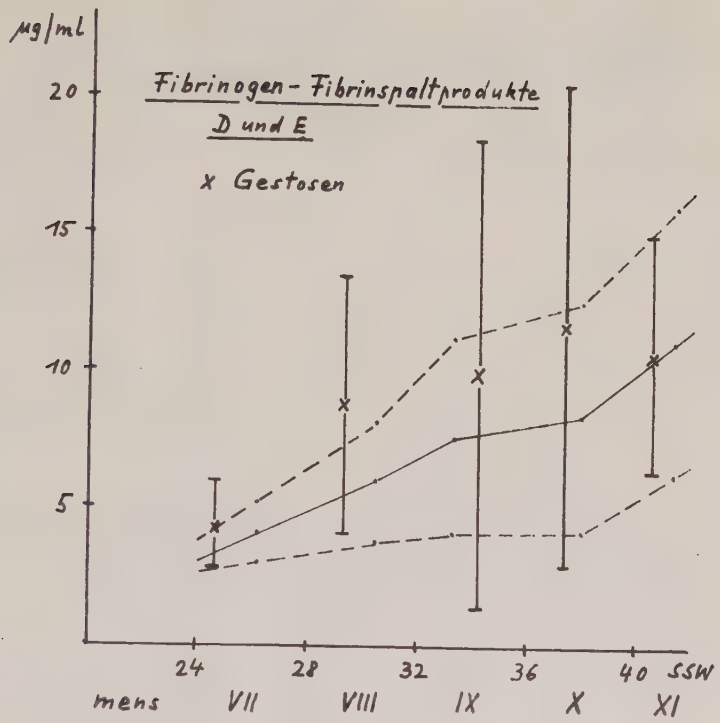
Dieses Proenzym des fibrinolytischen Systems zeigt bei Normalgraviden wie Gestosen von der 24. zur 42. SSW einen ähnlichen Verlauf wie der Thrombininhibitor Antithrombin III: Bei Normalgraviden einen leichten Anstieg der Werte zu mens IX mit einem folgenden leichten Abfall bis zum ET, in mens X u. XI erhöhte Werte der Gestosen.
Signifikante Unterschiede bei Beachtung der Gestose-Schweregrade ergeben sich nicht.



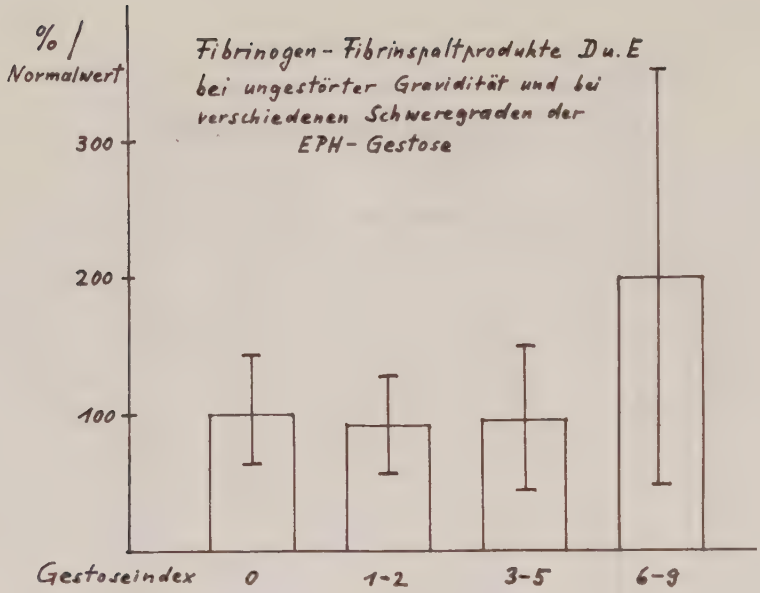
	mens	VII	VIII	IX	X	XI
	n	14	14	14	14	14
gesunde	$\bar{x}$	15,3	15,5	16,0	15,2	14.0
Gravide	SD	1,9	2,1	3,0	2,7	2,5
EPH-	n	6	7	10	19	15
Gestose	$\bar{x}$	14,8	14,9	15,4	16,0	15,9
	SD	2,0	1,4	2,6	3,2	2,6

5.1.2.6. Fibrinogen-Fibrinspaltprodukte

Die mit dem Latex-Text ermittelten späten Fibrinspaltprodukte D und E zeigen von der 24. SSW an mit Fortschreiten der ungestörten Gravidität einen relativ kontinuierlich ansteigenden Spiegel. Die Mittelwerte der Gestosen insgesamt je mens sind gegenüber den Normalgraviden erhöht, etwa im Bereich einer Standardabweichung. Der Abfall des Mittelwertes der Gestosen mens XI dürfte artifiziell durch eine Überrepräsentierung der leichten Gestosen innerhalb der Gestose-Stichprobe mens XI bedingt sein.



gesunde	n	13	12	14	14	14
Gravide	$\bar{x}$	4,1	6,0	7,6	8,4	11,2
	SD	1,1	2,2	3,6	4,2	4,1
EPH-	n	5	6	7	18	15
Gestose	$\bar{x}$	4,2	8,8	9,9	11,7	10,7
	SD	1,8	4,7	8,5	8,8	4,3



n	67	31	12	10
$\bar{x}$	100	92,7	96,1	200,0
SD	36,3	36,2	53,3	151,1

Beim Vergleich der verschiedenen Gestose-Schweregrade mit dem Normalkollektiv ungestörter Schwangerschaften kann allein bei den schweren Gestosen ein signifikanter Anstieg der Fibrinspaltprodukte nachgewiesen werden (2 p = 0,2%), wobei jedoch die große Streuung der Einzelwerte die Bestimmung der Fibrinspaltprodukte im Einzelfall auch bei schweren Gestosen wenig aussagekräftig erscheinen läßt (s. Abb.).

5.1.3. Postpartale Parameter

Als postpartale Parameter wurden Geburtsgewicht, Apgarwert und Plazentagewicht ausgewählt. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick:

Gestose-Index	0	1-2	3-5	6-9
n	59	27	11	11
Tragzeit				
$\bar{x}$	40,2	40,2	39,7	33,5
SD	1,5	1,2	1,5	3,1
Geburtsgewicht				
$\bar{x}$	3373	3412	3307	1392
SD	367	442	664	534
Wachstumsretardierung (Geburtsgewicht unterhalb der 10-Perzentile n. Lubchenko; Gesamtzahl der Lebendgeburten jeweils in Klammern)				
n	1(59)	0(27)	1(11)	4(6)
	- 20g		- 260g	$\bar{x}$ - 464,3
				SD 216,2
Plazentagewicht				
$\bar{x}$	567,5	646,6	605,0	364,4
SD	134,0	142,4	114,2	126,4
Perinatale Mortalität				
n	0	0	0	5 (von 11!)
Apgar (Apgar 0 nicht enthalten)				
n	59	27	11	6
$\bar{x}$	8,5	8,1	7,2	4,3
SD	1,7	1,4	2,2	1,9

Die Ergebnisse zeigen eine deutlich schlechtere Prognose der Feten schwerer Gestosen (Zwillingsgestosen ausgenommen) im Vergleich mit dem Zustand der Feten bei ungestörter Gravidität sowie bei leichter und mittelschwerer EPH-Gestose. Die Tragzeit der schweren Gestosen ($\bar{x}$ 33,5) ist hochsignifikant ($p < 0,1\%$) gegenüber den übrigen Stichproben erniedrigt, das durchschnittliche Geburtsgewicht der Feten schwerer Gestosen unterschreitet erheblich den auch bei Berücksichtigung der erniedrigten Tragzeit nach Lubchenko et al. (1963) zu erwartenden Wert. Bei einer Gestationszeit von 33 Wochen liegt die 50-Perzentile bei 1920g, die 10-Perzentile bei 1440g, bei einer Gestationszeit von 34 Wochen die 50-Perzentile bei 2200g, die 10-Perzentile bei 1600g. 4 von 6 lebendgeborenen Kindern der schweren Gestosen (n = 11) zeigen eine massive Wachstumsretardierung (zwischen 330g und 900g unterhalb der 10-Perzentile der jeweiligen SSW nach Lubchenko). Die negativen Abweichungen des Geburtsgewichts von der 50-Perzentile bei schweren Gestosen unterscheiden sich hochsignifikant ($p < 0,001$, Wilcoxon-White-Test) von den entsprechenden Werten bei den übrigen Stichproben.

5 von 11 Feten schwerer Gestosen sterben bereits antepartal ab (im Fisher-Test gegenüber den Normalschwangeren und leichten Gestosen hochsignifikant unterschieden $p < 0,001$, gegenüber den mittelschweren Gestosen $p < 0,02$).
Von 6 lebendgeborenen Kindern der schweren Gestosen zeigen 4 mit Apgarwerten von 4 und darunter eine schwere, bedrohliche Asphyxie (im Fisher-Test gegenüber Normalschwangeren und leichten Gestosen hochsignifikant unterschieden $p < 0,001$, gegenüber mittelschweren Gestosen kein signifikanter Unterschied).

Der Vergleich der Plazentawerte zeigt eine deutliche Diskrepanz zwischen leichten bzw. mittelschweren und schweren Gestosen: Während das gegenüber der Normalschwangerschaft erhöhte Plazentagewicht bei leichten (s. auf 1% Niveau) und mittelschweren Gestosen auf eine kompensatorische Hyperplasie hindeutet, zeigt das auch bei Berücksichtigung der erniedrigten Tragzeit gegenüber dem Erwartungswert (Thomson et al. 1969) verringerte Plazentagewicht der schweren Gestosen das Versagen dieser kompensatorischen Mechanismen an.

Das Geburtsgewicht der Feten der 3 in der Gesamtstichprobe der Gestosen enthaltenen Zwillingsschwangerschaften (1 mittelschwere Gestose, 2 schwere Gestosen) lag im Vergleich mit den von Naeye et al. (1966) für Zwillingsgeburten aufgestellten Werten jeweils oberhalb der 25-Perzentile, z.T. oberhalb der 50-Perzentile (sämtlich im Bereich zwischen 75- und 25-Perzentile), war also durchgehend unauffällig, was ausgehend von dem klinischen Schweregrad dieser Gestosen nicht zu erwarten war. Ebenso war der Apgar-Wert dieser Zwillingsfeten unauffällig.

5.2. Korrelationen

Es interessieren insbesondere 1. die Korrelationen zwischen Gestoseindex und Laborparametern in der Frage, in welchem Laborparameter sich der Schweregrad der klinischen Symptomatik am besten widerspiegelt, 2. die Korrelationen zwischen Gestoseindex bzw. Laborparametern und auf der anderen Seite postpartalen Parametern in der Frage, welcher der präpartalen Parameter den stärksten prognostischen

Aussagewert für den postpartalen Zustand des Feten besitzt,
3. die Korrelationen zwischen endokrinologischen und gerinnungsphysiologischen Parametern in der Frage, in welchem Maße die Veränderungen in beiden Bereichen gleichsinnig ablaufen.

Als Korrelationsmaß wurde, da einerseits die Voraussetzungen der Produktmomentkorrelation nicht durchgehend erfüllt erschienen, andererseits nach Zerlegung in Merkmalsklassen und Darstellung in einer Kontingenztafel einzelne Erwartungswerte zu niedrig ausfielen, eine unter Berücksichtigung kleiner Erwartungswerte von Nass (1959) publizierte Anwendung des χ^2-Testes gewählt:

$$\chi^2 = n \sum_{i,j} \left\{ x_{ij}^2 \, y_j^{-1} z_i^{-1} \right\} - n$$

n = Anzahl der Beobachtungen
i = Anzahl der Zeilen der Tabelle
j = Anzahl der Spalten der Tabelle
x_{ij} = Häufigkeit je Zelle
z_i = Zeilensumme
y_j = Spaltensumme

Eine von Nass (1959) vorgeschlagene Korrektur bei zu niedrigen Erwartungswerten einzelner Zellen führt jeweils zu einer nur unwesentlichen Erhöhung von χ^2, damit zu einer Erleichterung der Signifikanz, und konnte daher unberücksichtigt gelassen werden.

Der Wert von χ^2 läßt eine Überprüfung der Wahrscheinlichkeit einer derartigen Verteilung der Häufigkeiten zu sowie die Berechnung des Kontingenzkoeffizienten CC bzw. des korrigierten CC_{corr} (Mittenecker 1970).

Bereits bei der Aufführung der Einzelergebnisse zeigte sich in Form der Säulendarstellungen des schrittweisen Absinkens der HPL-, Östriol- und Thrombozytenwerte, daß diese 3 Laborparameter am besten den Schweregrad der EPH-Gestose widerspiegeln. Zur Aufstellung von Kontingenztafeln wurden diese 3 quantitativ vorliegenden Laborparameter entsprechend den 3 Gestose-Schweregraden in jeweils 3 Merkmalsklassen aufgeteilt: In Werte bis zu einer Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes, in Werte zwischen ein und zwei Standardabweichungen unterhalb sowie in Werte unterhalb zweier Standardabweichungen (HPL >80%, 80-60%, <60% des Normalwertes der jeweiligen SSW; Östriol >73%, 73%-46%, <46% des Normalwertes der jeweiligen SSW; Thrombozyten >195000, 195000-160000, <160000).

Die postpartalen Parameter Geburtsgewicht und Apgar wurden entsprechend in 3 Klassen aufgeteilt: Wegen der signifikant erniedrigten Tragzeit der schweren Gestosen wurde nicht das Geburtsgewicht an sich, sondern die Abweichung des Geburtsgewichts vom Normalgewicht je SSW nach Lubchenko (1963) zum Kriterium genommen (>25-Perzentile, zwischen 25- und 10-Perzentile, <10-Perzentile), die Apgar-Skala wurde in Werte ≥8 (lebensfrisch), 5-7, ≤4 (schwere Asphyxie) unterteilt.

Die 6 Parameter (Gestoseindex, HPL, Östriol, Thrombozytenzahl, Geburtsgewicht, Apgar) wurden in der obengenannten Art korreliert, es folgen die einzelnen Kontingenztafeln, χ^2 sowie CC_{corr}.

Als Beispiel der ersten Kontingenztafel wird der Rechenweg dargestellt.

	Gestoseindex			
HPL	1-2	3-5	6-9	
>80%	22	6	1	29
80%-60%	10	2	1	13
<60%	1	4	8	13
	33	12	10	55

$$\chi^2 = 55 \left\{ \frac{1}{29} \left(\frac{22^2}{33} + \frac{6^2}{12} + \frac{1}{10}\right) + \frac{1}{13} \left(\frac{10^2}{33} + \frac{2^2}{12} + \frac{1}{10}\right) + \frac{1}{13} \left(\frac{1}{33} + \frac{4^2}{12} + \frac{8^2}{10}\right) - 1 \right\}$$

$$\chi^2 = 26{,}18 \qquad df = (3-1)\cdot(3-1) = 4$$

$$p < 0{,}1\%$$

$$CC = \sqrt{\frac{\chi^2}{N + \chi^2}} = \sqrt{\frac{26{,}18}{55+26{,}18}} = 0{,}57$$

$$CC_{corr} = \frac{CC}{\sqrt{\frac{r-1}{r}}} = \frac{0{,}57}{\sqrt{\frac{3-1}{3}}} = \underline{0{,}70}$$

	Gestoseindex			
Östriol	1-2	3-5	6-9	
>73%	21	6	2	29
73%-46%	10	5	4	19
<46%	2	1	4	7
	33	12	10	55

$\chi^2 = 10{,}38$ $\quad p < 5\%$

$CC = 0{,}40$ $\quad CC_{corr} = \underline{0{,}49}$

	Gestoseindex			
Thrombozyten	1-2	3-5	6-9	
>195000	14	6	1	21
195000 - 160000	14	3	2	19
<160000	5	3	7	15
	33	12	10	55

$\chi^2 = 12{,}69$ $\quad p < 2{,}5\%$

$CC = 0{,}43$ $\quad CC_{corr} = \underline{0{,}53}$

	Gestoseindex			
Geburtsgewicht	1-2	3-5	6-9	
>25-Perzentile	17	8	0	25
25-10 Perzentile	12	2	4	18
<10-Perzentile	0	1	6	7
	29	11	10	50

$\chi^2 = 27,16$ $p < 0,1\%$
$CC = 0,59$ $CC_{corr} = \underline{0,73}$

	Gestoseindex			
Apgar	1-2	3-5	6-9	
8-10	22	8	0	30
5-7	5	1	2	8
0-4	1	2	9	12
	28	11	11	50

$\chi^2 = 29,27$ $p < 0,1\%$
$CC = 0,61$ $CC_{corr} = \underline{0,74}$

Östriol

HPL	>73%	73%-46%	<46%	
>80%	20	7	2	29
80%-60%	9	3	1	13
<60%	1	8	4	13
	30	18	7	55

$\chi^2 = 15,56$ $\quad p < 1\%$

$CC = 0,47$ $\quad CC_{corr} = \underline{0,58}$

Thrombozyten

HPL	>195000	195000 -160000	<160000	
>80%	12	11	6	29
80%-60%	4	6	3	13
<60%	5	2	6	13
	21	19	15	55

$\chi^2 = 4,53$ $\quad$ ns.

$CC = 0,28$ $\quad CC_{corr} = \underline{0,34}$

Geburtsgewicht

HPL	>25-Perzentile	25-10 Perzentile	<10-Perzentile	
>80%	20	5	0	25
80%-60%	8	5	0	13
<60%	2	2	8	12
	30	12	8	50

$\chi^2 = 32,33$ $p < 0,1\%$

$CC = 0,63$ $CC_{corr} = \underline{0,77}$

Apgar

HPL	8-10	5-7	0-4	
>80%	20	3	2	25
80%-60%	8	4	1	13
<60%	3	1	8	12
	31	8	11	50

$\chi^2 = 20,74$ $p < 0,1\%$

$CC = 0,54$ $CC_{corr} = \underline{0,66}$

Thrombozyten

Östriol	>195000	195000 - 160000	<160000	
>73%	15	7	6	28
73%-46%	6	10	4	20
<46%	1	2	4	7
	22	19	14	55

$\chi^2 = 8,30$ p >5%

CC = 0,36 $CC_{corr} = \underline{0,44}$

Geburtsgewicht

Östriol	> 25-Perzentile	25-10 Perzentile	< 10-Perzentile	
>73%	23	4	0	27
73%-46%	7	7	3	17
<46%	0	2	4	6
	30	13	7	50

$\chi^2 = 26,21$ p <0,1%

CC = 0,59 $CC_{corr} = \underline{0,72}$

	Apgar			
Östriol	8-10	5-7	0-4	
>73%	20	6	2	28
73%-46%	9	1	6	16
<46%	2	1	3	6
	31	8	11	50

$\chi^2 = 9{,}48$ p = 5,2%

CC = 0,40 CC_{corr} = 0,49

	Apgar			
Geburts-gewicht	8-10	5-7	0-4	
>25-Perzentile	24	3	3	30
25-10 Perzentile	7	3	2	12
<10-Perzentile	1	1	6	8
	32	7	11	50

$\chi^2 = 18{,}29$ p <1%

CC = 0,52 CC_{corr} = 0,63

G e b u r t s g e w i c h t

Thrombozyten	>25-Perzentile	25-10 Perzentile	<10-Perzentile	
>195000	15	3	1	19
195000 - 160000	11	5	2	18
<160000	4	5	4	13
	30	13	7	50

$\chi^2 = 8,30$ $p > 5\%$

$CC = 0,38$ $CC_{corr} = \underline{0,46}$

A p g a r

Thrombozyten	8-10	5-7	0-4	
>195000	14	2	3	19
195000 - 160000	13	4	1	18
<160000	4	2	7	13
	31	8	11	50

$\chi^2 = 12,95$ $p < 2,5\%$

$CC = 0,45$ $CC_{corr} = \underline{0,56}$

CC_{corr}

	Index	HPL	Östriol	Thrombo	GG	Apgar
Index	-	0,70	0,49	0,53	0,73	0,74
HPL	0,70	-	0,58	0,34	0,77	0,66
Östriol	0,49	0,58	-	0,44	0,72	0,49
Thrombo	0,53	0,34	0,44	-	0,46	0,56
GG	0,73	0,77	0,72	0,46	-	0,63
Apgar	0,74	0,66	0,49	0,56	0,63	-

Was die Korrelationen zwischen Laborparametern und Gestoseindex angeht, so zeigt sich, daß der engste Zusammenhang zwischen HPL-Wert und Schwere der klinischen Symptomatik besteht (CC_{corr} = 0,70; hochsignifikant $p < 0,1\%$). Am nächstbesten korrespondiert der Abfall der Thrombozytenwerte der klinischen Symptomatik (CC_{corr} = 0,53; $p < 2,5\%$), gefolgt von der Korrelation zwischen Östriolwerten und Gestoseindex (CC_{corr} = 0,49; $p < 5\%$).

Innerhalb der Laborparameter korrelieren am höchsten die beiden vom Funktionszustand der Plazenta abhängigen endokrinologischen Werte miteinander: HPL und Östriol (CC_{corr} = 0,58; $p < 1\%$).
Thrombozytenzahlen und endokrinologische Parameter korrelieren nur mäßig miteinander (HPL-Thrombozyten CC_{corr} = 0,34 ns.; Östriol-Thrombozyten CC_{corr} = 0,44 ns.). Von den übrigen Korrelationswerten zwischen gerinnungsphysiologischen und hormonellen Parametern sind nur die zwischen Fibrinspaltprodukten und HPL bzw. Östriol erwähnenswert: FDP-HPL CC_{corr} = 0,21 ns.; FDP-Östriol CC_{corr} = 0,26 ns.).

Beim Vergleich der präpartalen Parameter in Hinblick ihres prognostischen Aussagewertes für den postpartalen Zustand des Feten fällt als erstes auf, wie gut der Gestoseindex abschneidet. Dieses klinische, einfach zu errechnende Maß korreliert hochsignifikant sowohl mit dem Geburtsgewicht (CC_{corr} = 0,73; $p < 0,1\%$) als auch mit dem Apgar-Wert (CC_{corr} = 0,74; $p < 0,1\%$). Von den Laborparametern ist dem HPL der höchste und zwar ein dem Gestoseindex gleichrangiger prognostischer Wert zuzusprechen (HPL-Geburtsgewicht CC_{corr} = 0,77, $p < 0,1\%$; HPL-Apgar CC_{corr} = 0,66, $p < 0,1\%$). Stark erniedrigte Östriol-Werte lassen ebenfalls eine relativ treffsichere Voraussage einer Wachstumsretardierung zu (Östriol-Geburtsgewicht CC_{corr} = 0,72, $p < 0,1\%$), jedoch keine ebenso gute Prognose des Apgar-Wertes (CC_{corr} = 0,49 ns.).

Das Geburtsgewicht in der oben aufgeführten dreiklassigen Einteilung kann also in einer relativ guten Schätzung auf Grund des Gestose-Index, des HPL- und des Östriol-Wertes vorausgesagt werden.

Auffallend ist das relativ niedrige Korrelationsmaß zwischen Thrombozytenzahlen und Geburtsgewicht (CC_{corr} = 0,46 ns.), was jedoch durch die gegenläufige Bewegung beider Parameter bei den leichten Gestosen, die zu dem in der Untersuchungsstichprobe überrepräsentiert sind, bedingt ist: Während die Thrombozytenzahl bereits bei den leichten Gestosen signifikant erniedrigt ist (s.S. 37), ist umgekehrt das Geburtsgewicht (ebenso das Plazentagewicht) bei den leichten Gestosen erhöht (s.S. 47).

6. Diskussion

Von den neun laborchemischen Parametern, die in der vorliegenden Untersuchung bestimmt wurden, zeigten HCG, α_2-Makroglobulin, Antithrombin III und Plasminogen bei keinem der klinischen Schweregrade der EPH-Gestose eine signifikante Änderung gegenüber der Kontrollgruppe der Normalgraviden.
HPL, Östriol, α_1-Antitrypsin sowie die Fibrinogen-Fibrin-Spaltprodukte zeigen bei leichten und mittelschweren Gestosen keine signifikant veränderten Werte, bei schweren Gestosen dann allerdings hochsignifikant veränderte Werte. Allein die Thrombozytenzahlen sind bereits bei leichten Gestosen, also bereits bei der Ausbildung peripherer Ödeme oder leicht erhöhter Blutdruckwerte, gegenüber der Normalgruppe hochsignifikant erniedrigt.

Dieses frühe Absinken der Thrombozytenzahlen ist ein Ergebnis, das besondere Beachtung verdient. Ein ähnliches Ergebnis erbrachte eine prospektive Studie von Redman et al. (1978) an hypertensiven Graviden, in der durch serielle Messung der Thrombozytenzahl gezeigt werden konnte, daß ein Abfall der Thrombozytenzahl der Entwicklung weiterer pathologischer Symptome vorangeht. Von Hathaway u. Bonnar (1978) wird diskutiert, ob der Kontakt von Immunkomplexen mit zirkulierenden Thrombozyten im Bereich der uteroplazentaren Gefäße mit der Folge von Thrombozytenaggregationen und dadurch bedingter Freisetzung u.a. des vasopressorisch wirksamen 5-Hydroxytryptamin aus den Thrombozyten (Howie 1977) in der Pathogenese der EPH-Gestose einen wichtigen Teilmechanismus darstellt.
Von den übrigen gerinnungsphysiologischen Parametern, die bestimmt wurden, zeigen nur α_1-Antitrypsin und die Fibrinogen-Fibrin-Spaltprodukte signifikante Veränderungen. Die hochsignifikante Erhöhung der α_1-Antitrypsin-Werte bei schweren Gestosen bestätigt die auf Grund früherer Untersuchungen (Bonnar et al. 1971) geäußerte Annahme einer weiteren Steigerung des antifibrinolytischen Potentials bei EPH-Gestose.

Die hier mit einer relativ einfachen immunologischen Methode dem Thrombo-Wellcotest gewonnenen Ergebnisse einer im Verlauf der normalen Gravidität kontinuierlichen Steigerung der Fibrinogen-Fibrin-Spaltprodukte D u. E sowie ihres signifikanten Anstiegs bei schweren Gestosen stimmen überein mit von Gordon et al. (1976) publizierten Ergebnissen. Diese Autoren fanden unter Verwendung eines für das Spaltprodukt E spezifischen Radioimmunoassays ebenfalls einen für die ungestörte Gravidität typischen Anstieg von der 16. SSW bis zum

Erreichen eines Plateaus ab der 36. SSW sowie demgegenüber nur bei schweren Gestosen erheblich erhöhte FgE-Werte, die als Folge einer disseminierten intravasalen Gerinnung (McKay et al. 1953) interpretiert werden.
Das scheinbar paradoxe Nebeneinander von gesteigerter Fibrinolyse und erhöhtem antifibrinolytischen Potential bei schweren Gestosen kann im Sinne der im System von Blutgerinnung und Fibrinolyse jeweils wirksamen kompensatorischen, ein Gleichgewicht einstellenden Mechanismen interpretiert werden.

Unter den Veränderungen endokrinologischer Parameter überrascht die mit zunehmendem Schweregrad der EPH-Gestose fortschreitende Erhöhung des in der Plazenta gebildeten humanen Choriongonadotropins (HCG). Zwar läßt sich bei der großen Streuung der Einzelwerte keine Signifikanz der Mittelwertunterschiede gegenüber den Normalgraviden sichern, es erscheint auch eine bimodale Verteilung der Einzelwerte möglich, die Häufigkeit jedoch überhaupt erhöhter HCG-Werte ist in Anbetracht der begründeten Annahme einer Einschränkung der Plazentafunktion insbesondere bei schweren Gestosen eine Beobachtung, für die eine Erklärung noch fehlt.
In den wenigen Arbeiten, die sich mit dem Verhalten des HCG bei EPH-Gestose beschäftigen (Überblick über frühere Arbeiten bei Ryan 1962, ferner Samaan et al. 1969, Spona u. Janisch 1972) wird höchstens die Rätselhaftigkeit dieses Befundes konstatiert.
Dabei kann es sich nicht darum handeln, wie Spona u. Janisch (1972) annehmen, daß die Funktionsfähigkeit der HCG-synthetisierenden Zellen bei EPH-Gestose noch länger erhalten bleibe, sie ist vielmehr sogar

gesteigert, was auf eine Veränderung in dem noch unbekannten Regulationssystem der HCG-Produktion hinweisen könnte, Hobson und Wide (1974) fanden in Plazenten von weiblichen Feten am Termin signifikant höhere HCG-Konzentrationen als bei männlichen Feten, sie folgerten daraus, daß die fetalen Gonaden über einen noch unbekannten Mechanismus die HCG-Produktion regulieren. Diese Hypothese konnte weder von Spellacy et al. (1975) noch in unserer Untersuchung über die Korrelation der HCG-Spiegel und des Geschlechts der Feten bestätigt werden. Dennoch erschiene es sinnvoll, an einem größeren Kollektiv von Gestosen Subgruppen mit hohem und niedrigem HCG-Spiegel zu bilden und diesen Unterschied mit anderen Parametern in Beziehung zu setzen.

Der mit dem Gestose-Schweregrad zunehmende Abfall der HPL- und Östriol-Plasmakonzentrationen entspricht der durch histomorphologische Untersuchungen gesicherten zunehmenden Infarzierung und Funktionseinschränkung der Plazenta bei EPH-Gestose. Es ergaben sich bei schweren Gestosen hochsignifikant erniedrigte HPL- und Östriol-Werte, bei mittelschweren Gestosen eine Senkung der HPL-Werte an der 5%-Signifikanzgrenze. Entsprechend hoch ist die Korrelation zwischen der Schwere der klinischen Symptomatik, operationalisiert im Gestose-Index, und der HPL-Konzentration ($CC_{corr} = 0{,}70$, $p < 0{,}1\%$). Die niedrigere Korrelation zwischen dem Gestose-Index und den Östriol-Werten ($CC_{corr} = 0{,}49$, $p < 5\%$) erklärt sich statistisch gesehen durch die höhere Streuung der Östriol-Werte, funktionell betrachtet ist zwischen der maternen Symptomatik und den größtenteils von fetalen Faktoren bestimmten Östriol-Spiegeln

ebenfalls eine nur geringere Kongruenz zu erwarten.

Die Ergebnisse der HPL- und Östriol-Bestimmungen bestätigen im wesentlichen frühere Arbeiten, in denen über stark herabgesetzte Werte beider Parameter bei schweren Gestosen berichtet worden ist (Spellacy et al. 1967, Keller et al. 1971 b, Letchworth u. Chard 1972, Masson 1973 b, Scholz et al. 1975, Kaltenbach et al. 1977, Melchert u. Knapstein 1979). Früheren Untersuchungen anhaftende Mängel durch eine bloße Einteilung in mono- und polysymptomatische Gestosen oder eine alleinige Berücksichtigung des Hypertonus konnten in der vorliegenden Studie durch genaue Festlegung der symptomatologischen Kriterien und die Berechnung eines Gestose-Index vermieden werden, auf diese Weise konnte der pathophysiologischen Vorstellung einer beginnenden Plazentarinsuffizienz entsprechend bereits bei leichten und mittelschweren Gestosen eine Tendenz zur Abnahme der HPL- und Östriol-Konzentrationen nachgewiesen werden.

In der Frage der Parallelität endokrinologischer und gerinnungsphysiologische Parameter ist einerseits zu berücksichtigen, daß Hormonprodukte der Plazenta bzw. der fetoplazentaren Einheit und gerinnungsphysiologischer Parameter zwei funktionell getrennten Systemen entsprechen, andererseits ist zu erwarten, daß beide Bereiche unter den pathologischen Bedingungen der EPH-Gestose über die Abfolge von Hypozirkulation, Hyperkoagulabilität, schließlich fortschreitender Plazentainfarzierung stärker miteinander verzahnt sind. Das unterschiedlich starke Affiziertwerden der einzelnen sensiblen Parameter

bei den verschiedenen Gestose-Schweregraden (Thrombozyten bereits bei leichten Gestosen signifikant, FDP erst bei schweren Gestosen, HPL und Östriol eher kontinuierlich abfallend) hält aber die Korrelationswerte in Grenzen: der höchste Wert ergab sich noch zwischen Östriol-Spiegeln und Thrombozytenzahlen (CC_{corr} = 0,44, ns.). Daß die Höhe dieses Wertes jedoch auch durch die Größe der Stichprobe und das angewandte statistische Verfahren bestimmt ist, zeigt die Untersuchung von Kunz (1975), der an einer größeren Stichprobe von Gestosepatientinnen (n = 120) und unter der dadurch möglichen Anwendung der die vorhandene Information besser nutzenden Produktmomentkorrelation einen höheren Wert (r = 0,56) zwischen Plasmaöstriol und Thrombozytenzahl fand.

Die Untersuchung der postpartalen Parameter (S. 47) erbrachte 2 besonders zu beachtende Ergebnisse: Während Normalgravide, leichte und mittelschwere Gestosen in Hinblick auf Tragzeit, Geburtsgewicht, Plazentagewicht, antepartale Mortalität und Apgarwerte relativ dicht beieinander liegen, zeigen die schweren Gestosen in allen Punkten infaust veränderte Werte: Die Tragzeit ist gegenüber allen übrigen Gruppen hochsignifikant erniedrigt ($\bar{x}$ = 33,5 SSW), die negativen Abweichungen des Geburtsgewichts von der 50-Perzentile nach Lubchenko unterscheiden hochsignifikant schwere Gestosen von allen übrigen Gruppen, das durchschnittliche Geburtsgewicht unterschreitet die 10-Perzentile der 33. bzw. 34. SSW erheblich, 4 von 6 lebendgeborenen Kindern der schweren Gestosen zeigen eine massive Wachstumsretardierung. 5 von 11 Feten schwerer Gestosen sterben

bereits antepartal ab. Von 6 lebendgeborenen Kindern der schweren Gestosen zeigen 4 Neugeborene mit Apgarwerten von 4 und darunter eine bedrohliche Asphyxie.

Ähnliche Ergebnisse erbrachten Untersuchungen, die sich mit der Korrelation zwischen klinischer Gestose-Symptomatik und dem postpartalen Zustand beschäftigten (Dobler u. Renold 1974, Staudach 1974, Jürgens u. Dichmann 1975). Kaltenbach u. Mitarb. (1977) gelangen ebenfalls zu dem Ergebnis einer deutlich schlechteren Prognose der schweren Gestosen in Hinblick auf das Frühgeburtenrisiko, das Geburtsgewicht, Plazentagewicht, den Apgar-Wert und die perinatale Mortalität, sie stützen sich allerdings auf völlig unzureichende Stichprobengrößen (je 10 Normalgravide, leichte Gestosen und schwere Gestosen). Ein Beispiel dafür, wie die ungenügende Berücksichtigung des Gestose-Schweregrades zu völlig falschen Ergebnissen führt, ist die Arbeit von de Souza et al. (1976): Die Autoren unterschieden nur zwischen Gestose-Patientinnen und Normalgraviden und fanden bei der dann höchstwahrscheinlichen Überrepräsentierung der leichten Gestosen keine Unterschiede im Plazenta- und Geburtsgewicht.

Daß demgegenüber in der vorliegenden Untersuchung die schlechtere Prognose der Feten schwerer Gestosen derart deutlich dokumentiert werden kann, dürfte ein Anzeichen für die Richtigkeit des Schnitts bei der Schweregradeinteilung innerhalb des Gestoseindex sein.
Neben dieser Kluft in allen postpartalen Parametern zwischen schweren Gestosen und demgegenüber Normalgraviden, aber auch leichten und mittelschweren Gestosen erscheint zweitens die Erhöhung des durchschnittlichen Plazentagewichts bei leichten

(Unterschied signifikant) und mittelschweren sowie die Erhöhung des Geburtsgewichts bei leichten Gestosen bemerkenswert. Beides fügt sich gut dem pathogenetischen Modell einer gegenüber dem pathologischen Prozeß kompensatorischen Hyperplasie der Plazenta bei leichteren Gestosegraden und eines Zusammenbrechens der kompensatorischen Mechanismen bei schweren Gestosen. Über gegenüber Vergleichsgruppen erhöhte Plazenta- und Geburtsgewichte bei Graviden mit Ödemen haben bereits Thomson et al. (1969) und Lubchenko (1976) berichtet, in der Ausprägung peripherer Ödeme bestand zumeist die Symptomatik der in der vorliegenden Untersuchung als leicht klassifizierten Gestosen. Es liegt nahe, die Erhöhung des durchschnittlichen Geburtsgewichts bei den leichten Gestosen durch eine Steigerung der nutritiven Funktion bei Hyperplasie der Plazenta zu erklären, es könnten jedoch auch andere Faktoren wie Körpergröße und Ausgangsgewicht dieser zur Ausbildung von Ödemen neigenden Graviden eine Rolle spielen.

Beim Vergleich der Korrelationswerte zwischen präpartalen und postpartalen Parametern überrascht am meisten, wie gut im Vergleich zu den mit aufwendiger Labormethodik gewonnenen HPL- und Östriol-Werten der auf der routinemäßigen Erfassung der Kardinalsymptome der EPH-Gestose beruhende Gestoseindex abschneidet:
Gestoseindex-Geburtsgewicht $CC_{corr} = 0,73$, $p < 0,1\%$;
Gestoseindex-Apgar $CC_{corr} = 0,74$, $p < 0,1\%$.
Zur Erklärung dieser hohen Korrelationswerte ist zu berücksichtigen, daß der Gestoseindex insbesondere bei den mittelschweren und schweren Gestosen, die zu stationärer Aufnahme kamen, eine längere Zeit

bestehende Symptomatik erfaßt, während die Laborwerte eher Momentaufnahmen gleichen. Auf den hohen Aussagewert eines Gestoseindexes für die postnatale Prognose hat nach Staudach (1974) sowie Dobler u. Renold (1974) insbesondere Weber (1975) hingewiesen.
Daß der Apgarwert mit gleicher Treffsicherheit wie das Geburtsgewicht vom Gestoseindex her abgeschätzt werden kann, erklärt sich aus der Tatsache, daß eine länger anhaltende nutritive Plazentainsuffizienz am Ende in eine globale und damit auch respiratorische Insuffizienz überzugehen pflegt (Kubli 1968). Entsprechend hoch korrelieren in der vorliegenden Untersuchung Geburtsgewicht und Apgarwert (CC_{corr} = 0,63, $p < 1\%$).

Unter den Laborparametern erscheint HPL als prognostischer Indikator sowohl in Hinblick auf das Geburtsgewicht (CC_{corr} = 0,77, $p < 0,1\%$) wie auf den Apgarwert (CC_{corr} = 0,66, $p < 0,1\%$) dem Gestoseindex gleichrangig, Östriol jedoch nur in Hinblick auf das Geburtsgewicht (CC_{corr} = 0,72, $p < 0,1\%$).
Ähnliche Ergebnisse, die auf Grund von Untersuchungen an hinreichend großen Gestose-Stichproben den Wert von HPL-Messungen für die Abschätzung des fetalen Risikos zeigen, haben Spellacy et al. (1971), Keller u. Gerber (1971 c), sowie Kelly et al. (1975) publiziert. HPL kann heute als zuverlässiger Indikator der plazentaren Funktion gelten.
Die Beurteilung des prognostischen Wertes von Östriol-Messungen erscheint kontroverser: während Edwards et al. (1976) über eine gute Korrelation sowohl mit Wachstumsretardierung wie perinataler Asphyxie berichten, fand Keller (1973) - ähnlich wie die

vorliegende Untersuchung - zwar eine sehr gute Korrelation mit dem Geburtsgewicht, aber abgesehen von Fällen mit intrauterinem Fruchttod keine mit dem Apgarwert, Masson (1973) wiederum konnte weder eine Korrelation mit dem Apgarwert noch eine mit dem Geburtsgewicht feststellen, wobei dies letzte Ergebnis allerdings nur schwer mit unserem Wissen von der Östriolproduktion als einer Leistung der fetoplazentaren Einheit zu vereinbaren ist.

Die Thrombozytenzahl erwies sich in der vorliegenden Untersuchung, die von Einzelmeßwerten, nicht von seriellen Bestimmungen ausging, weniger aussagekräftig zur Beurteilung des fetalen Risikograde. Abgesehen von der Diskrepanz zwischen dem bereits signifikanten Absinken der Thrombozytenzahl und dem Anstieg des Geburtsgewichts bei den leichten Gestosen dürfte der Grund darin liegen, daß die Thrombozytenzahlen nicht wie HPL und Östriol bei schweren Gestosen auf etwa 50% des Normalwertes abfallen und daher bei der beträchtlichen Streuung der Einzelwerte keine gleich gute Trennung der Schweregrade ermöglichen. Zusammenfassend kann in der Frage der prognostischen Wertigkeit präpartaler Parameter eine gute Aussagekraft für Gestoseindex, HPL- und Östriolwerte konstatiert werden.

Die kasuistische Betrachtung des Verhaltens der Parameter bei einzelnen Gestose-Patientinnen führt wiederholt zu der Beobachtung, daß unauffällige HPL- und Östriolwerte bei schwerer klinischer Symptomatik einen guten postnatalen Zustand erwarten lassen, während umgekehrt auch stärker erniedrigte

HPL- und Östriolwerte bei leicht ausgeprägter Gestose-Symptomatik nicht mit einer schlechten fetalen Prognose verbunden sind. Bei der geringen Anzahl solcher diskrepanten Fälle im Untersuchungsgut ist nicht zu beurteilen, wieweit diese Beobachtungen zu verallgemeinern sind.
Die in der Gesamtstichprobe enthaltenen 3 Gestose-Patientinnen bei Zwillingsschwangerschaft wiesen sämtlich bei mittelschwerer bzw. schwerer (2 Fälle) Symptomatik unauffällige oder erhöhte HPL- u. Östriolwerte und unauffällige postpartale Parameter auf. Diese Zwillingsgestosen wurden daher als spezielle Subgruppe betrachtet und bei der Darstellung der Einzelergebnisse und der Aufstellung der Kontingenztafeln ausgenommen. Ob generell Zwillingsgestosen im Verhältnis zur Schwere ihrer klinischen Symptomatik eine bessere Prognose haben, erscheint bisher nicht untersucht, es fehlen völlig spezielle Untersuchungen dieser Subgruppe.

In der Ausgliederung derartiger von den vermuteten pathogenetischen Mechanismen, dem Verlauf und der Prognose einheitlicherer Gestose-Subgruppen sehen Hathaway u. Bonnar (1978) die Aufgabe künftiger Forschung. Nach ihren Vorstellungen sollte dies mit Hilfe serieller Bestimmungen einzelner Parameter erfolgen, wodurch die möglicherweise unterschiedliche Sequenz der pathologischen Veränderungen bei verschiedenen Subgruppen erfaßt werden könnte.

7. Zusammenfassung

An 60 an einer EPH-Gestose erkrankten Patientinnen und an einer Kontrollgruppe von 70 Normalgraviden der 24. bis 42. Schwangerschaftswoche wurden als endokrinologische Parameter Östriol, humanes plazentares Laktogen (HPL) und humanes Chorion-Gonadotropin (HCG) bestimmt, ferner als gerinnungsphysiologische Parameter Thrombozytenzahl, Antithrombin III, α_2-Makroglobulin, α_1-Antitrypsin, Plasminogen und die Fibrinogen-Fibrinspaltprodukte D u. E sowie als postpartale Parameter Plazentagewicht, Geburtsgewicht und Apgarwert. Die Gestose-Patientinnen wurden mittels eines Gestoseindexes, der die Symptome Ödeme, Proteinurie und Hypertonie jeweils in 3 Schweregraden bewertet, in leichte, mittelschwere und schwere Zustandsbilder eingeteilt.

Unter den präpartal erfaßten Laborparametern zeigten allein die Thrombozytenzahlen bereits bei leichten Gestosen eine hochsignifikante Erniedrigung, HPL dagegen, Östriol, α_1-Antitrypsin und die Fibrinogen-Fibrinspaltprodukte erst bei schweren Gestosen hochsignifikante Veränderungen. Die Untersuchung der postpartalen Parameter ergab ebenso erst bei den Feten schwerer Gestosen eine deutlich verschlechterte Prognose.
Die Veränderungen der einzelnen Parameter insgesamt betrachtet fügen sich gut dem pathogenetischen Modell eines primären Krankheitsgeschehens im Bereich der uteroplazentaren Zirkulation, einer dann folgenden sekundären Funktionseinschränkung der Plazenta und der fetoplazentaren Einheit sowie der Annahme eines

durch eine reaktive Hyperplasie der Plazenta noch kompensierten Funktionszustandes bei leichten und mittelschweren Gestosen und eines Zusammenbrechens dieser kompensatorischen Mechanismen bei schweren Gestosen.

Die Korrelation endokrinologischer und gerinnungsphysiologischer Parameter erbrachte nur Korrelationsmaße auf einem mäßigen Niveau.
Als beste prognostische Indikatoren in Hinblick auf den postnatalen Zustand des Neugeborenen erwiesen sich der auf den drei Kardinalsymptomen des EPH-Syndroms basierende Gestoseindex und von den Laborparametern HPL und Östriol, wobei Gestoseindex und HPL sowohl mit dem Geburtsgewicht wie dem Apgarwert hochsignifikant korrelierten, die Östriol-Werte gleichrangig jedoch nur mit dem Geburtsgewicht.

In Hinblick auf EPH-Gestosen bei bestehender Zwillingsschwangerschaft wurde die Hypothese einer Subgruppe mit im Verhältnis zur Schwere der klinischen Symptomatik unauffälligen oder erhöhten plazentaren Hormonwerten und relativ guter fetaler Prognose erörtert.

Literaturverzeichnis

1. ASSALI, N.S.: Toxemia of pregnancy.
Ciba Clin. Sympos. 6, 3-26 (1954)

2. ASSALI, N.S.: Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism with N_2O method in normotensive and toxemic patients.
Clin. Res. 2, 102-111 (1954)

3. ASTEDT, B.: On fibrinolysis.
Acta Obstet. Gynec. Scand. 51 (suppl. 18), 1-45 (1972)

4. BECKER W., W. RAPP, H.G. SCHWICK und K. STÖRIKO: Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation.
Ztschr. f. klin. Chemie u. klin. Biochemie 6, 113-122 (1968)

5. BELL E.T., J.A. LORAINE, H.P. McEWAN and D. CHARLES: Serial hormone assays in patients with uteroplacental insufficiency,
Amer. J. Obstet. Gynec. 97, 562-570 (1967)

6. BELLER, F.K.: Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen.
Leipzig: Joh. A. Barth 1957.

7. BELLMANN, O. und N. LANG: Humanes plazentares Laktogen (HPL) im Serum und seine diagnostische Bedeutung bei intrauteriner Wachstumsretardierung. Z. Geburtsh. Perinat. 177, 97-109 (1973)

8. BERGER, M. and D. CAVANAGH: Toxemia of pregnancy. The hypertensive effect of akute experimental placental ischemia. Amer. J. Obstet. Gynec. 87, 293-305 (1963)

9. BERLE P.: Verhalten der mütterlichen Serumspiegel des plazentaren Laktogens bei Plazentarinsuffizienz. Geburtsh. u. Frauenheilk. 33, 455-459 (1973)

10. BJÖRKMAN, S.E.: A new method for enumeration of platelets. Acta haematol. 22, 377-379 (1959)

11. BONNAR, J., G.P. McNICOL and A.S. DOUGLAS: Fibrinolytic enzyme system and pregnancy. Brit. Med. J. 1969 III. 387-389.

12. BONNAR, J., G.P. McNICOL and A.S. DOUGLAS: Coagulation and fibrinolytic systems in pre-eclampsia and eclampsia. Brit. Med. J. 1971 II, 12-16.

13. BONNAR, J. and B.L. SHEPPARD: The vascular supply of the placenta in normal and abnormal pregnancy, in: Pathology of the female genital tract, ed. Blaustein, A., 673-689. New York: Springer 1977

14. BRAKMAN, P.: The fibrinolytic system in human blood during pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 94, 14-20 (1966)

15. BROWNE, J.C.M. and N. VEALL: The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 60, 141-147 (1953)

16. DICZFALUSY, E. und C. LAURITZEN: Oestrogene beim Menschen. Berlin: Springer 1961

17. DICZFALUSY, E.: Steroid metabolism in the foeto-placental unit, in: The foeto-placental unit, ed. Pecile, A. and C. Finzi, 65-109. Amsterdam: Excerpta Medica 1969

18. DOBLER, U. und PH. RENOLD: Die Aussagekraft des pränatal bestimmten Gestose-Indexes auf die postnatale Prognose des Kindes, in: EPH-Gestosis, hrsg. von Rippert, Ch. und E.T. Rippmann, 419-422. Bern: H. Huber 1974

19. DUENHOELTER, J.H., P.J. WHALLEY and P.C. MacDONALD: An analysis of the utility of plasma immunoreactive estrogen measurements in determining delivery time of gravidas with a fetus considered at high risk. Amer. J. Obstet. Gynec. 125, 889-898 (1976)

20. EDWARDS, R.P., M.J. DIVER, J.C. DAVIS and L.J. HIPKIN: Plasma oestriol and human placental lactogen measurements in patients with high risk pregnancies. Brit. J. Obstet. Gynaec. 83, 229-237 (1976)

21. ENGLAND, P., D. LORIMER, J.C. FERGUSSON, A.M. MOFFAT and A.M. KELLY: Human placental lactogen: The watchdog of fetal distress. Lancet 1974 I,5-6

22. FENTON, V., K. SAUNDERS and I. CAVILL: The platelet count in pregnancy. J. Clin. Pathol. 30, 68-69 (1977)

23. FOX, H.: Pathology of the placenta. London, Philadelphia, Toronto: W.B. Saunders 1978

24. FRIEDBERG, V. und E. HOCHULI: Die schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen, in: Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd.II, hrsg. von Käser, O., V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen und J. Zander, 455-515.
Stuttgart: Thieme 1967

25. GANROT, P.O. and B. BJERRE: α_1-Antitrypsin and α_2-Macroglobulin concentration in serum during pregnancy.
Acta Obstet. Gynec. Scand. 46, 126-137 (1967)

26. GILLE, J.: Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an Deziduaarterien bei EPH-Gestose.
Arch. Gynäk. 228, 675 (1979)

27. GOEBEL, R. und E. KUSS: Oestrogenbestimmungen bei 1000 Risikoschwangerschaften.
Arch. Gynäk. 214, 446-448 (1973)

28. GOEBEL, R. und E. KUSS: Östrogene in der Schwangerschaft. I. Eine einfache und zuverlässige radioimmunologische Methode zur Bestimmung des Östriols im Schwangeren-Serum.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 34, 329-338 (1974)

29. GOECKE, C. und G. SCHWABE: Vorschlag einer Stadien-Einteilung der Gestose.
Zbl. Gynäk. 87, 2, 1439-1443 (1965)

30. GÖRETZLEHNER, G. and A.K. RIETHLING: The presence of a vasoconstrictive substance in toxemia.
Amer. J. Obstet. Gynec. 101, 397-400 (1968)

31. GORDON, Y.B., S.M. RATKY, C.M. SOLA, J. LEWIS, L.R.I. BAKER and T. CHARD: Circulating levels of fibrin/fibrinogen degradation fragment E in normal pregnancy and in association with intrauterine growth retardation and perinatal asphyxia.
Brit. J. Obstet. Gynaec. 82, 958-963 (1976)

32. GORDON, Y.B., S.M. RATKY, L.R.I. BAKER, A.T. LETCHWORTH, P.C. LEIGHTON and T. CHARD: Circulating levels of fibrin/fibrinogen degradation fragment E measured by radio-immunoassay in pre-eclampsia.
Brit. J. Obstet. Gynaec. 83, 287-291 (1976)

33. GRUMBACH, M.M. and S.L. KAPLAN: On placental origin and purification of chorionic "growth hormone-prolactin" and its immunoassay in pregnancy.
Tr. New York Acad. Sc. 27, 167-188 (1964)

34. HATHAWAY, W.E. and J. BONNAR: Perinatal coagulation. New York: Grune, Stratton 1978

35. HEDNER, U. and B. ASTEDT: Studies on fibrinolytic inhibitors during pregnancy. Acta Obstet. Gynec. Scand. 50, 99-103 (1971)

36. HIEMEYER, V., H. RASCHE und K. DIEHL: Hämorrhagische Diathesen. Stuttgart: Thieme 1972

37. HOBSON, B.M. and L. WIDE: Chorionic gonadotropin in the human placenta in relation to the sex of the foetus at term. J. Endocrin. 60, 75-80 (1974)

38. HOFMANN, R., H. KYANK, W. STRAUBE und B. KLAUSCH: Immunologische Aspekte bei EPH-Gestose. Zbl. Gynäk. 97, 973-981 (1975)

39. HOWIE, P.W., C.R.M. PRENTICE and G.P. McNICOL: Coagulation, fibrinolysis and platelet function in pre-eclampsia, essential hypertension and placental insufficiency. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 78, 992-1003 (1971)

40. HOWIE, P.W.: The haemostatic mechanisms in pre-eclampsia. Clin. Obstet. Gyn. 4, 595-611 (1977)

41. ITO, Y. and K. HIGASHI: Studies on the prolactin-like substance in human placenta. Endocr. jap. 8, 279-287 (1961)

42. JANISCH, H. und S. LEODOLTER: Ergebnisse der Plazentadurchströmungsmessung bei Risikoschwangerschaften. Z. Geburtsh. Perinat. 177, 74-80 (1973)

43. JANISCH, H., S. LEODOLTER, E. MÜLLER-TYL, E. REINOLD, J. SPONA und H. FRÖHLICH: Optimale Überwachung bei EPH-Gestose und Plazentainsuffizienz sui generis. Z. Geburtsh. Perinat, 179, 169-178 (1975)

44. JOSIMOVICH, J.B. and J.A. MacLAREN: Presence in the human placenta and term serum of a highly lactogenic substance immunilogically related to pituitary growth hormone. Endocrinology 71, 209-220 (1962)

45. JÜRGENS, H. und R. DICHMANN: Gestoseindex und perinatale Mortalität. Zbl. Gynäk. 97, 1201-1211 (1975)

46. KAISER, R. und K.-H. SCHLENSKER: EPH-Gestose. Therapiewoche, 7490-7498 (1975)

47. KALTENBACH, F.J., R. SCHMITT und W. DIETERICH:
Quantitative Untersuchungen der menschlichen Plazenta bei normaler Schwangerschaft und EPH-Gestose in Beziehung zum HPL-Serumspiegel im letzten Trimenon der Schwangerschaft.
Arch. Gynäk. 222, 249-264 (1977)

48. KELLER, P.J., H. GREUB, C. GERBER und W.E. SCHREINER:
Die Proteohormone der menschlichen Plazenta. I. Radioimmunologische Bestimmung und Bedeutung des plazentaren Laktogens.
Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh. 1, 149-161 (1970)

49. KELLER, P.J., C. GERBER und H. GREUB:
(a) Die Proteohormone der menschlichen Plazenta. II. Sekretion, Abbau und Ausscheidung von HPL und HCG.
Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh. 2, 99-107 (1971)

50. KELLER, P.J., C. GERBER und R. SOLTERMANN:
(b) Die Proteohormone der menschlichen Plazenta. III. Die HPL-Aktivität im Schwangerenserum bei Hypertonie, Spätgestose und Präeklampsie.
Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh. 2, 109-115 (1971)

51. KELLER, P.J. und C. GERBER: (c) Die hormonale Früherkennung der fetalen Gefährdung in der Schwangerschaft.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 31, 973-979 (1971)

52. KELLER, P.J.: Hormonale und enzymatische Diagnostik, in: Perinatale Medizin, Bd. IV, hrsg. von Dudershausen, J.W. und E. Saling, 36-39
Stuttgart: Thieme 1973

53. KELLY, A.M., P. ENGLAND, J.D. LORIMER and J.C. FERGUSON: An evaluation of human placental lactogen levels in hypertension of pregnancy.
Brit. J. Obstet. Gynaec. 82, 272-277 (1975)

54. KENNAN, A.L. and W.B. BELL: Blood coagulation during normal pregnancy, labor and the puerperium.
Amer. J. Obstet. Gynec. 73, 57-64 (1957)

55. KITZMILLER, J.L., J.E. LANG, P.F. YELENOSKY and W.E. LUCAS: Hematologic assays in pre-eclampsia.
Amer. J. Obstet. Gynec. 118, 362-367 (1974)

56. KLOOS, K. und M. VOGEL: Pathologie der Perinatalperiode.
Stuttgart: Thieme 1974

57. KUBLI, F.: Die chronische Placentarinsuffizienz: Gynäkologe 1, 53-60 (1968)

58. KÜNZIG, H.J., W. GEIGER und H. KUHN: Einfluß verschiedener Gestoseparameter auf die fetale Entwicklung. Arch. Gynäk. 228, 677-678 (1979)

59. KUNZ, S., H.J. HERSCHLEIN, D.F. STREICHELE und E. KIDESS: Verhalten physiologischer Inhibitoren der Blutgerinnung und Fibrinolyse während der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett. Med. Welt. (N.F.) 24, 1266-1269 (1973)

60. KUNZ, S., R. BRIEL, E. KIDESS und J. WOLFF: Veränderungen der Thrombozytenfunktionen während der normalen Gravidität und bei der EPH-Gestose. Arch. Gynäk. 219, 547-549 (1975)

61. KUNZ, S.: Vergleichende Untersuchungen zur Pathophysiologie von Blutgerinnung und Fibrinolyse bei ungestörter Gravidität und EPH-Gestose. Habil. Schrift, Tübingen 1975

62. KUSS, E.: Klinisch-chemische Untersuchungen zur Überwachung der gefährdeten Schwangerschaft. Gynäkologe 7, 124-150 (1974)

63. KYANK, H., E. NEUMAYER und R. DURING:
Kritische Übersicht über die Theorien der EPH-Gestose.
Zbl. Gynäk. 98, 1089-1102 (1976)

64. LETCHWORTH, A.T., R.J. BOARDMAN, C. BRISTOW, J. LANDON and T. Chard:
(a) A rapid radioimmunoassay for human chorionic somatomammotropin.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 78, 535-541 (1971)

65. LETCHWORTH, A.T., A.J. BOARDMAN, C. BRISTOW, J. LANDON and T. CHARD:
(b) A rapid semi-automated method for measurement of human chorionic somatomammotropin. The normal range in the third trimester and its relation to foetal weight.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 78, 542-548 (1971)

66. LETCHWORTH, A.T. and T. CHARD: Human placental lactogen levels in preeclampsia.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 79, 680-683 (1972)

67. LIN, T.M., S.P. HALBERT and W.N. SPELLACY:
Relation of obstetric parameters to the concentrations of four pregnancy-associated plasma proterins at term in normal gestation.
Amer. J. Obstet. Gynec. 125, 17-24 (1976)

68. LUBCHENKO, L.O., C. HANSMAN, M. DRESSLER and E. BOYD:
Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation.
Pediatries 32, 793-800 (1963)

69. LUBCHENKO, L.O.: The high risk infant.
Philadelphia, London, Toronto:
W.B. Saunders 1976

70. LUDWIG, H.: Pathologische Fibrinierung bei der Spätgestose, in:
Die Spätgestose (EPH-Gestose), hrsg. von Rippmann, E.T., 69-94.
Basel, Stuttgart: Schwabe 1970

71. MANCINI, G., A.O. CARBONARA and J.F. HEREMANS:
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.
Immunochemistry 2, 235-254 (1965)

72. MANNING, F.A., A. WODZICKI, L. DUNBAR and A.T. COOPLAND:
The fibrinolytic system in late pregnancy, labor and early puerperium.
Amer. J. Obstet. Gynec. 110, 900-907 (1971)

73. MASSON, G.M.: (a) Plasma estriol concentrations during normal pregnancy.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 80, 201-205 (1973)

74. MASSON, G.M.: (b) Plasma estriol in preeclampsia.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 80,
206-209 (1973)

75. MATHUR, R.S., A.B. LEAMING and H.O. WILLIAMSON:
An assessment of "free" and conjugated
estriol in uncomplicated and
complicated pregnancy plasma.
Amer. J. Obstet. Gynec. 117,
316-320 (1973)

76. McKAY, D.G., S.J. MERRILL, A.E. WEINER,
A.T. HERTIG and D.E. REID:
The pathologic anatomy of eclampsia,
bilateral renal corticol necrosis,
pituitary necrosis and the acute
fetal complications and its possible
relationship to the generalized
Shwartzman phenomenon.
Amer. J. Obstet. Gynec. 66,
507-539 (1953)

77. MELCHERT, F. und P. KNAPSTEIN: Biochemische
Überwachung des Schwangerschaftsver-
laufes bei Gestose.
Arch. Gynäk. 228, 676-677 (1979)

78. MITTENECKER, E.: Planung und statistische Auswer-
tung von Experimenten:
8. Aufl.
Wien: F. Deuticke 1970

79. NAEYE, R.L., K. BENIRSCHKE, J.W.C. HAGSTROM and C.C. MARCUS:
Intrauterine growth of twins as estimated from liveborn birth-weight data.
Pediatrics 37, 409-416 (1966)

80. NASS, C.A.G.: The ^{2}-test for small exspectations in contingency tables, with special reference to accidents and absenteeism.
Biometrika 46, 365-385 (1959)

81. NIELSEN, N. CH.: Influence of pre-eclampsia upon coagulation and fibrinolysis in women and their newborn infants immediately after delivery.
Acta Obstet. Gynaec. Scand. 48, 523-541 (1969)

82. NILLSON, M. and S. KULLANDER: Coagulation and fibrinolytic studies during pregnancy.
Acta Obstet. Gynaec. Scand. 66, 273-285 (1967)

83. PAGE, E.W.: The hypertensive disorders of pregnancy.
Springfield/Ill.: Ch.C. Thomas 1953

84. PAGE, E.W.: On the pathogenesis of pre-eclampsia and eclampsia.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 79, 883-894 (1972)

85. REDMAN, C.W.G., J. BONNAR and. L.J. BEILIN: Early platelet consumption in pre-eclampsia. Brit. Med. J. 1978 I, 467-469

86. RIPPMANN, E.T.: Die Beurteilung der EPH-Gestose, in: Die Spätgestose (EPH-Gestose), hrsg. von Rippmann, E.T., 381-387. Basel, Stuttgart: Schwabe 1970

87. RYAN, K.J.: Hormones of the placenta. Amer. J. Obstet. Gynec. 84, 1695-1713 (1962)

88. SAMAAN, N., S.C.C. YEN, H. FRIESEN and O.H. PEARSON: Serum placental lactogen levels during pregnancy and in trophoblastic disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 26, 1303-1308 (1966)

89. SAMAAN, N.A., J.T. BRADBURY and C.P. GOPLERUD: Serial hormonal studies in normal and abnormal pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 104, 781-794 (1969)

90. SAMAAN, N.A., H.S. GALLAGER, W.A. McROBERTS and A.M. FARIS: Serial estimation of human placental lactogen, estriol, and pregnanediol in pregnancy correlated with whole organ section of placenta. Amer. J. Obstet. Gynec 109, 63-73 (1971)

91. SAXENA, B.N., S. REFETOFF, K. EMERSON and H.A. SELENKOW: Rapid radioimmunoassay for human placental lactogen: application to normal and pathologic pregnancies.
Amer. J. Obstet. Gynec. 101, 874-885 (1968)

92. SCHMITT, R., H. ROLL, H. HEPP und H. SCHNELLER: Menschliches Plazenta-Lactogen in der Risikoschwangerschaft.
Z. Geburtsh. Perinat. 177, 118-128 (1973)

93. SCHOLZ, K., H. GANT, D. LADURNER und W. GEIR: Die Bedeutung der radioimmunologischen HPL-Bestimmung in der Geburtsmedizin.
Wiener klin. Wschr. 87, 515-521 (1975)

94. SCOTT, J.R., A.E. BEER and P. STASTNY: Immunogenetic factors in preeclampsia and eclampsia.
J. Amer. med. Ass. 235, 402-404 (1976)

95. SHAPER, A.G., J. KEAR, D. MACINTOSH, J. KYOBE and D. NJAMA: The platelet count, platelet adhesiveness and aggregation and the mechanism of fibrinolytic inhibition in pregnancy and the puerperium.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75, 433-441 (1968)

96. SHEPPARD, B.L. and J. BONNAR: The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in early and late pregnancy. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 81, 497-511 (1974)

97. SHEPPARD, B.L. and J. BONNAR: The ultrastructure of the human placenta in pregnancy complicated by fetal growth retardation. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 83, 948-959 (1976)

98. SIEBERT, W., C. MEITINGER, W. VOGT und P. SANDEL: Serum-HPL bei intrauteriner Wachstumsretardierung während der Spätschwangerschaft. Geburtsh. u. Frauenheilk. 34, 520-524 (1974)

99. DE SOUZA, S.W., R.W. JOHN and B. RICHARDS: Studies on the effect of maternal pre-eclamptic toxaemia on placental weight and on head size and birth weight of the newborn. Brit. J. Obstet. Gynaec. 83, 292-298 (1976)

100. SPELLACY, W.N., W.D. COHEN and. K.L. CARLSON: Human placental lactogen levels as measure of placental function. Amer. J. Obstet. Gynec. 97, 560-561 (1967)

101. SPELLACY, W.N., E.S. TEOH, W.C. BUHI, S.A. BIRK and S.A. McCREARY: Value of human chorionic somatomammotropin in managing high- risk pregnancies. Amer. J. Obstet. Gynec. 109, 588-598 (1971)

102. SPELLACY, W.N., P.W. CONLY, W.W. CLEVELAND and W.C. BUHI: Effects of fetal sex and weight and placental weight on maternal serum progesterone and chorionic gonadotropin concentrations. Amer. J. Obstet. Gynec. 122, 278-282 (1975)

103. SPONA, J. and H. JANISCH: Serum placental lactogen (HPL) as an index of placental function. Acta endocr. 68, 401-412 (1971)

104. SPONA, J. und H. JANISCH: Diagnose der Plazentainsuffizienz durch radioimmunologische Untersuchungen des Serum-HCG und Serum-HPL. Wien. klin. Wschr. 1972, 284-289

105. STARK, J. und P. KAUFMANN: Infarktgenese in der Placenta. Arch. Gynäk. 217, 189-208 (1974)

106. STAUDACH, A.: Der Gestose-Index, ein Parameter zur Beurteilung des Risikogrades für Mutter und Kind, in: EPH-Gestosis, hrsg. von Rippert, Ch. und E.T. Rippmann, 411-418. Bern: H. Huber 1974

107. STOPPELI, J.: Pathogenese und Therapie der Gestosen. Münch. med. Wschr. 114, 1190-1196 (1972)

108. TALBERT, L. and R.L. LANGDELL: Normal values of certain factors in the blood clotting mechanism in pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 90, 44-50 (1964)

109. TATUM, H.J. and J.G. MULE: The hypertensive action of blood from patients with pre-eclampsia. Amer. J. Obstet. Gynec. 83, 1028-1035 (1962)

110. THOMSEN, K.: Placenta-Insuffizienz. Arch. Gynäk. 207, 401-405 (1969)

111. THOMSON, A.M., W.Z. BILLEWICZ and F.E. HYTTEN: The weight of the placenta in relation to birthweight. J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 76, 865-872 (1969)

112. TISMER, R., H. EGLI und K. SCHANDER: (a)
Untersuchungen über den Einfluß der Schwangerschaft auf aktivierende Faktoren der Blutgerinnung und die Thrombozyten.
Z. Geburtsh. Perinat. 176, 183-192 (1972)

113. TISMER, R., H. EGLI und K. SCHANDER: (b)
Das Verhalten physiologischer Inhibitoren der Blutgerinnung und des Thrombelastogramms in der Schwangerschaft.
Z. Geburtsh. Perinat. 176, 193-201

114. TOWNSLEY, J.D., N.H. DUBIN, G.F. GRANNIS, L.J. GARTMAN and C.D. CRYSTLE:
Circadian rhythmus of serum and urinary estrogens in pregnancy.
J. clin. Endocr. Metabol 36, 289-295 (1973)

115. TRUDINGER, B.J.: Platelets and intrauterine growth retardation in preeclampsia.
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 83, 284-286 (1976)

116. TULCHINSKY, D. and G.E. ABRAHAM: Radioimmunoassay of plasma estriol.
J. clin. Endocr. Metabol. 33, 775-782 (1971)

117. VOGEL, M.: Morphologische Äquivalente der respiratorischen und nutritiven Placentainsuffizienz.
Arch. Gynäk. 214, 224-226 (1973)

118. WEBER, H.: Über den Wert endokrinologischer Parameter zur Beurteilung des Schweregrades einer EPH-Gestose unter Berücksichtigung des Gestose-Index und des fetalen Zustandes post partum.
Habil. Schrift Tübingen 1975

119. WILKEN, H.: Über den Nachweis von Gewebsantikörpern gegen Plazenta, Leber und Niere in der Schwangerschaft.
Z. Geburtsh. Gynäk. 161, 113-131 (1964)

120. ZANDER, J.: Die Hormone der Plazenta, in: Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd. II, hrsg. von Käser O., V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen und J. Zander, 33-51.
Stuttgart: Thieme 1967

121. ZUCCHELLI, G.C., M.A. PIRO, P. GROSSO and R. MALVANO: Measurement by radioimmunoassay of unconjugated estriol in pregnancy serum.
Clin. Chim. Acta 65, 57-66 (1975)

L e b e n s l a u f

Am 30.8.1940 wurde ich, Heinz Robert Martin Glomm, als Sohn des Technikers Martin Glomm und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Postler, in Berlin geboren. Nach Besuch der Grundschule und des Gymnasiums legte ich 1959 die Reifeprüfung in West-Berlin ab.
Vom Wintersemester 1959 an studierte ich Klassische Philologie in Berlin, Tübingen und Heidelberg. Im akademischen Jahr 1965/1966 gewann ich in Heidelberg mit einer Arbeit "Theokrit und Vergil" den Preis der Philosophischen Fakultät. Nach dem Bestehen des Staatsexamens in den Fächern Latein und Griechisch am 12.12.1967 war ich vom 1.4.1968 bis zum 30.9.1969 als Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten am Institut für Altertumskunde der Universität Kiel tätig.
Vom 31.10.1969 bis zum 30.9.1973 war ich im Schuldienst tätig, zuerst in Tübingen als Studienreferendar, dann am Gymnasium in Rottenburg als Studienassessor, zuletzt als Vertragslehrer mit einem halben Lehrauftrag. Gleichzeitig studierte ich vom Wintersemester 1969/70 an in Tübingen Psychologie, vom Wintersemester 1971/72 an zusätzlich Medizin. Am 13.10.1977 habe ich die ärztliche Prüfung bestanden, am 28.8.1978 die Diplom-Hauptprüfung für Psychologen. Seit dem 1.1.1978 arbeite ich als Assistenzarzt in der Nervenklinik Tübingen.
Ich bin seit 1967 mit Ludowika Senner verheiratet, wir haben drei Kinder, Bernhard, Robert und Vera.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145